

The background of the entire page is a photograph of three surgeons in an operating room. They are wearing blue scrubs, surgical masks, and hairnets. The lighting is bright and clinical. The surgeon in the foreground is on the left, looking down at a patient. Two other surgeons are visible in the background, also focused on the procedure.

Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

ASCO

Framsteg inom **immunterapi**
och kombinationsbehandlingar

Individanpassad medicin
HUVUDTEMA PÅ EHA

Att vara syskon till en bror
eller syster med **CANCER**

Operation bättre än strålning för män med
ICKE-METASTASERAD PROSTATACANCER



**Approaching patients' needs
through science.**

**Committed to oncology
since the 1970's.**

ONT162.620.011_05/14_SE



Med fokus på forskning

Det forskas intensivt inom cancerområdet vilket märks tydligt i detta nummer. För 35 år sedan publicerades de första artiklarna om tumörsuppressor-genen p53. Det är i dag troligen den mest studerade. I juni hölls den 16:e internationella workshopen med fokus på denna gen i Stockholm. Frågeställningarna är fortfarande många och över 400 personer deltog. Imponerande!

En rad andra forskningsresultat från både ASCO-kongressen och EHA har också funnit sin väg in i detta nummer. Likaså en artikel med forskningstema och fokus på samordningen av den translationella läkemedelsforskningen. Ett par artiklar om psykosocialt omhändertagande av kvinnor som fått bröstcancerdiagnos och av syskon till barn med cancer hoppas jag också att ni finner intressanta. Och som vanligt finns det en hel del till om till exempel kirurgi versus strålbehandling vid prostatacancer, mammografiscreening och lite till.

Missa inte sektionen med utbildnings- och stipendieannonser längst bak i tidningen.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör

redaktionsråd



Sören Lehmann
Överläkare, Docent
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



Arne Östman
Professor
Cancer Centrum Karolinska
Inst. för onkologi-patologi
Karolinska Institutet



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
Redigering: Lars Ringberg
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail: ois@pharma-industry.se
Hemsida: www.onkologiisverige.se

Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor. Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige. Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 9200 exemplar

Xofigo är ett alfapartikelemitterande läkemedel som är avsett för behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser.



Strålande* nyhet!

Förlänger överlevnad.¹ Målsöker skelettmetastaser.¹

Xofigo (radium Ra-223-diklorid):
Först med att förlänga överlevnad
vid CRPC genom selektiv verkan på
skelettmetastaser^{1,2}

- **3,6 månaders förlängd medianöverlevnad**
(14,9 månader jämfört med 11,3 månader för placebo;
HR = 0,695; 95 % CI: 0,581–0,832)¹
- **5,8 månaders fördröjning i mediantid till första
symtomatiska skelettrelaterade händelse**
(15,6 månader jämfört med 9,8 månader för placebo;
HR = 0,66; 95 % CI: 0,52–0,83)²
- **1 minuts intravenös injektion var 4:e vecka.
Fast serie med 6 injektioner.¹**

* Alfapartikelemitterande läkemedel

Xofigo (radium Ra-223-diklorid) 1000 kBq/ml injektionsvätska, lösning. För intravenös användning. **Rx, EF, V10XX03.**

Indikation: Behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser.

Farmakoterapeutisk grupp: V10XX03, radiofarmaceutiska terapeutika, diverse.

Varning och försiktighet: Diarré, illamående och kräkningar. Xofigo kan ge benmärgssuppression med trombocytopeni och neutropeni varför blodstatus måste kontrolleras före behandling. Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i ändamålsenliga lokaler. Administrering av radiofarmaka kan utgöra en risk för andra personer på grund av extern strålning eller kontamination från spill av urin, feces, upp-

kastningar. Med tanke på de potentiella effekter på spermatogenesis som är förknippade med strålning, bör män rådas att använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling med Xofigo.

Kontraindikationer: Det finns inga kända kontraindikationer till behandling med Xofigo.

Läs produktresumén för fullständig information

Kontaktuppgifter: Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel: 08-580 223 00

Datum för senaste översyn av SPC: November 2013.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
L.SE.11.2013.1055

Referenser: 1. Xofigo® (radium Ra-223-diklorid) solution for injection produktresumé (SPC). November 2013. 2. Parker C, et al. NEJM. 2013;369(3):213-23.



Bayer HealthCare

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

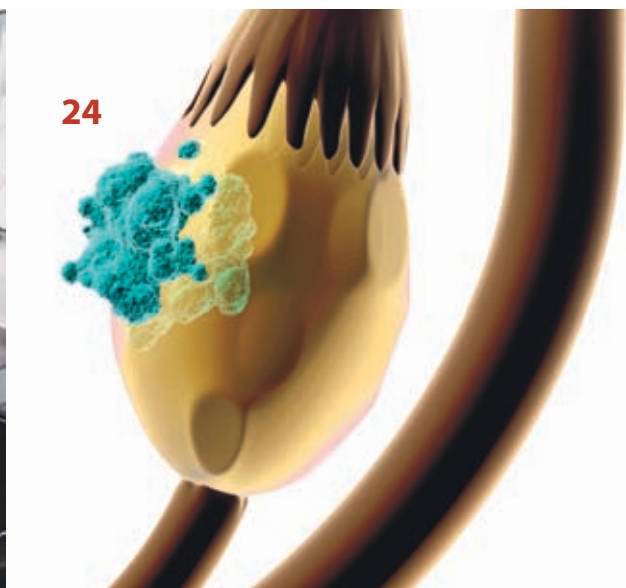
 **Xofigo®**
radium Ra 223 dichloride
SOLUTION FOR INJECTION



14



18



24



44



50



68

Psykosocial onkologi

Omedelbart behov av information och stöd efter diagnos 14
Karin Stinesen Kollberg

Screening

Mammografiscreening i ålder 40–49 år kan minska bröstcancerdödlighet 18
Barbro Numan Hellquist

Ovarialcancer

Vätska från äggstockscysta källa för tidiga cancerspårämnen 24
Björg Kristjánsdóttir

Bröstcancer

Magnetiskt järnoxid kan ersätta radioaktiv isotop 30
Elisabet Lidbrink

Prostatacancer

Operation bättre än strålning för män med icke-metastaserad prostatacancer 38
Stefan Carlsson

Klinisk forskning

Det brådskar med en nationell samordning av den translationella läkemedelsforskningen 44
Bengt Gustavsson

Referat

P53 Workshop: Försök att återaktivera muterat p53 48
Fredrik Jerhammar

Barncancer

Att vara syskon till en bror eller syster med cancer 56
Margaretha Jenholt Nolbris

ASCO

Framsteg inom immunterapi och kombinationsbehandlingar 62
Arne Östman

EHA

Individanpassad medicin huvudtema 68
Anders Nystrand

Utbildning

Immuno Oncology Seminar 80
Levercellscancer 81
Postgraduate Bröstcancer 82
Postgraduate Prostatacancer 83
HEM 2014 84
Tumörassocierad skelettsjukdom 85

Forskningsstipendie 2015 86

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Hon är fortfarande här.

Bromsa tumören i tid. Starta behandlingen med Avastin¹⁻⁶.

**Referenser:**

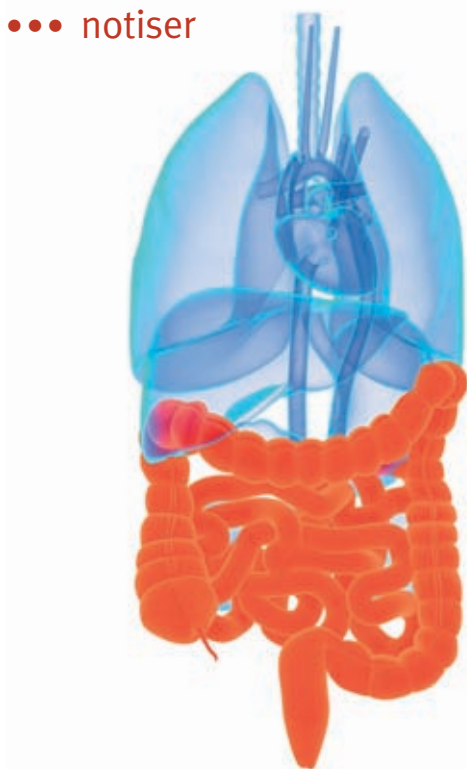
1. Behandling med Avastin har visat sig effektiv vid fem indikationer (för mer information, se fass.se); 2. Sandler A. et al. J Thorac Oncol. 2010;5:1416-1423; 3. Hurwitz H. et al. N Engl J Med. 2004;350:2335-2342; 4. Burger, et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83; 5. Miller K. et al. N Engl J Med 2007;357:2666-76; 6. Escudier B. et al. Lancet 2007;370:2103-11

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad: Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi. Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin. Njurcellscancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a. Lungecancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemo-terapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer. Ovarialcancer – Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel är indicerat vid front line-behandling av ovarialcancer. Avastin i kombination med karboplatin och gemcitabin är indicerat vid första återfall av platinumkänslig ovarialcancer. Avastin i kombination med paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin är indicerat vid platinumresistent ovarialcancer. **Dosering:** 5, 7.5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2-3:e vecka beroende på indikation. **Beredningsform och förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml. **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sårsläkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning. **Kontraindikationer:** Graviditet. **För mer information:** www.fass.se, Roche AB, www.roche.se, tel 08-726 12 00. Produktresumé uppdaterad 31 juli 2014. (L01XC07, Rx, EF). SE.AVA.1406.02



AVASTIN®
bevacizumab



Stivarga godkänt vid GIST

Europeiska Kommissionen har godkänt Stivarga (regorafenib) för behandling av GIST, gastrointestinal stromacellstumör, för patienter där cancer fortsatt att växa trots tidigare behandlingar. Dessa svårt sjuka patienter får nu tillgång till en behandling där det hittills inte funnits några godkända alternativ.

GIST är ett så kallat mjukdelssarkom i mag-tarmsystemet. Fas 3-studien GRID (publicerad i Lancet november 2012) visade att hos patienter som behandlades med Stivarga tog det i median 4,8 månader till sjukdomsprogression eller död jämfört med 0,9 månader för patienter som fick placebo. Risken för sjukdomsprogress minskade med 73% hos de patienter som fick Stivarga (baserat på en riskkvot på 0,27). Mot denna bakgrund har Stivarga nu godkänts för behandling av GIST hos patienter som tidigare behandlats med imatinib och sunitinib.

Till skillnad från många andra cancerformer svarar patienter med GIST inte på behandling med kemoterapi. De medicinska behandlingarna har utvecklats avsevärt under senare år. Det behövs dock fler behandlingsalternativ för patienter där tumören växer trots tidigare och pågående behandling med imatinib respektive sunitinib.

(Källa: Bayer)

Gazyvaro godkänt för behandling av KLL

Gazyvaro (obinutuzumab (GA101)) ett nytt målinriktat läkemedel, godkänns för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Nyligen publicerade studieresultat visar att behandling med Gazyvaro, i kombination med klorambucil, gav förlängd överlevnad och en signifikant minskad risk för sjukdomsåterfall, jämfört med klorambucil som enda behandling. Behandling med Gazyvaro och klorambucil visade sig också vara signifikant bättre än kombinationen av antikroppen MabThera och klorambucil.

(Källa: Roche)

ASA kan minska cancerrisk

En daglig dos av acetylsalicylsyra kan reducera risken att utveckla flera cancerformer enligt en översiktsstudie. Forskare vid Queen Mary University of London har analyserat data från ett stort antal studier och kliniska prövningar och kommit fram till slutsatsen. Forskarna såg att den som tar acetylsalicylsyra, ASA, i låg dos under tio år kan reducera risken att drabbas av tarmcancer med 35 procent och risken att avlida i sjukdomen med 40 procent. De såg också att risken att drabbas av magcancer och cancer i matstrupen minskade med 30 procent under samma tidsperiod. För att nå de positiva effekterna skulle personer mellan 50 och 65 år behöva ta mellan 75 och 100 mg ASA under minst fem och helst tio år. Baksidan är att risken för blödningar ökar för de som tar substansen under lång tid. Forskarna skriver att om 1 000 60-åringar tog acetylsalicylsyra dagligen i tio år så skulle det inom 20 år bli 16 färre fall av dödsfall orsakade av mag-tarmcancer men två extra dödsfall till följd av blödning. Enligt forskarna är risken att avlida av blödningar från mag-tarmkanalen väldigt liten bland personer under 70 år men att den därefter ökar kraftigt. Forskarna påpekar också ingen bör börja ta ASA på eget bevåg utan att först rådgöra med en läkare. Studien har publicerats i Annals of Oncology.

(Källa: Läkemedelsvärlden)



Magkänsla: Novartis inom NET

Den första
och enda godkända
somatostatinanalogen
med tumörkontroll.¹



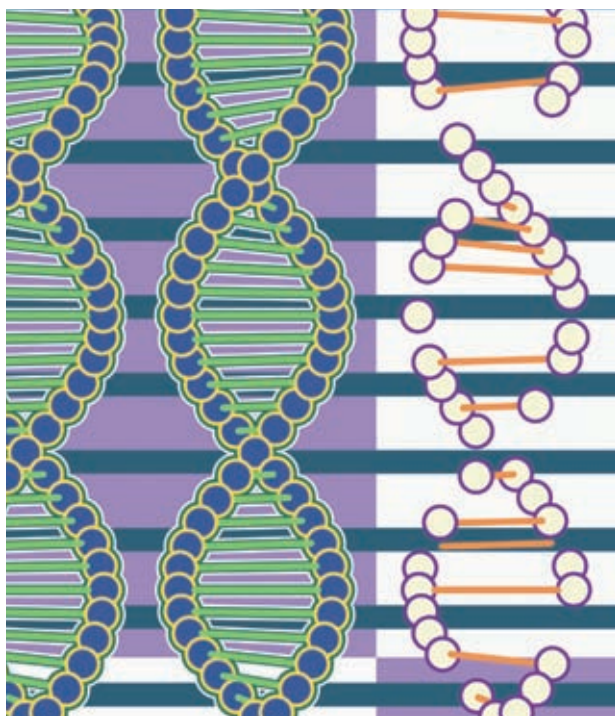
Signifikant förlängd
PFS vid behandling
av avancerad NET
i pankreas.²



Referenser: 1. FASS.se – Sandostatin LAR. 2. FASS.SE Afinitor.

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). **Indikation:** Symtomatisk behandling av patienter med funktionella neuroendokrina tumörer i mage, tarm och bukspottskörtel. Behandling av patienter med avancerad neuroendokrin tumör utgående från midgut eller med okänd primär lokalisering där tumör av icke midgut typ har uteslutits. Symtomatisk behandling och sänkning av plasmanivåer av tillväxthormon och IGF-I hos patienter med akromegali där kirurgisk behandling, strålning eller dopaminagonister ej gett tillfredsställande resultat eller bedömts olämpliga. **Dosering:** Får endast ges som djup intragluteal injektion. Initialdos 20 mg med 4 veckors intervall i 3 mån. Dosen justeras därefter beroende på serumkoncentration av tillväxthormon, IGF-I och kliniska symtom. **Förpackning:** Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. För pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2013-10-21. ATC-kod HOICB02. För fullständig information se www.fass.se.

Afinitor: R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer.* Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Beredning:** tablett 5 och 10 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Afinitor rekommenderas endast hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) om den potentiella nyttan överväger risken Afinitor skall ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Afinitor kan påverka njurfunktionen. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé 2013-11-19.



Ny högupplösande DNA-teknik öppnar vägen för behandling av aggressiv barncancer

Cancersjukdomen neuroblastom är den vanligaste barntumören utanför hjärnan och den som varit svårast att bota. Forskare i Sverige och Frankrike har nu med hjälp av högupplösande DNA-teknik tagit fram en ny metod för att analysera gener som orsakar återfall i sjukdomen. Något som på sikt kan leda till effektivare behandling. Resultaten presenteras i *Journal of Clinical Oncology*.

Neuroblastom drabbar små barn och har sitt ursprung i det självstyrande nervsystemet. Behandlingen av sjukdomen anpassas efter cancercellernas genetik vid diagnosen. Cirka hälften av barnen med högriskneuroblastom får återfall vilket oftast betyder att barnet har mycket dålig prognos. I den nya studien förklarar forskarna hur återfallen uppkommer, vilket öppnar möjligheter till skräddarsydd behandling i vissa fall.

– En av våra största utmaningar är att identifiera unga patienter med hög risk för återfall och att förse dem med anpassade terapier, säger Tommy Martinsson, professor vid Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs universitet och expert på den genetiska bakgrunden till neuroblastom.

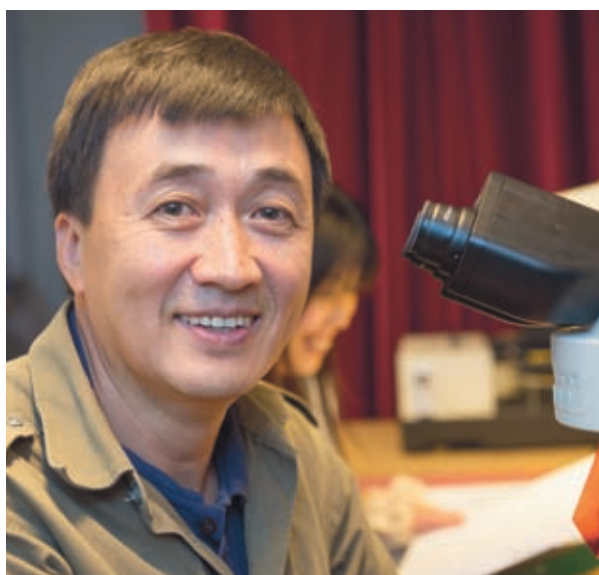
Tidigare forskning har visat att förändringar i den så kallade ALK-genen, som styr delningshastigheten i cancerceller, påverkar risken för insjuknande och återfall i neuroblastom. Med hjälp av en avsevärt förbättrad analysmetod baserad på extremt känslig DNA-sekvenseringsteknik har forskarna nu lyckats identifiera specifika genetiska förändringar som påverkar risken för återfall.

– Vi har analyserat förändringar av ALK-genen i 54 tumörfall. Proverna har samlats in vid tidpunkten för diagnos och för återfall. Frekvensen av ALK-förändringar är betydligt högre i tumörer från patienter som får återfall. Detta tyder på att de bidrar till tumörutveckling och förekomsten av återfall. (Källa: Göteborgs universitet)

Banbrytande forskning om blodkärlsbildning belönas

Professor Yihai Cao vid Institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi tilldelas Medicine Doktor Axel Hirsch Pris för forskning inom kemi/fysiologi. Han får priset för sina banbrytande studier av blodkärlsbildning och dess betydelse vid olika fysiologiska och patologiska (sjukdoms-) tillstånd.

Yihai Cao utnämndes 2004 till professor i vaskulär biologi vid Karolinska Institutet. Hans forskning är inriktad på angiogenes, den process i kroppen som leder till nybildning av blodkärl. Angiogenes styrs av olika tillväxtfaktorer och påverkar såväl uppkomst av vissa sjukdomar som läkning efter skador. Processen stimulerar nybildning och stabilisering av blodkärl efter till exempel hjärtinfarkt, men spelar också en roll för hur metastaser bildas vid cancersjukdom. Inom cancerområdet har Cao framgångsrikt forskat kring blodkärlsfunktioner i cancertumörer. Bland annat har han beskrivit mekanismer bakom blod- och lymfkärlsfunktion och dess betydelse i metastasering. Dessa mycket viktiga upptäckter har bidragit till förbättrad klinisk behandling av cancer. (Källa: Karolinska Institutet)



Unika mammografistudier lockar forskare till Falun

Biostatistiker från National Taiwan University är i Dalarna och Falun för att ta del av unik kvalitetsdata om mammografiscreening för att upptäcka bröstcancer på ett tidigt stadium.

I över 30 år har läkaren Laszlo Tabar studerat mammografins effekter för att på ett tidigt stadium upptäcka bröstcancer. Mammografistudierna i Dalarna har förändrat vården av bröstcancer över hela världen. Det är ett unikt material med långtidsuppföljningar och statistik som forskare från flera håll i världen kommer till Falun för att ta del av.

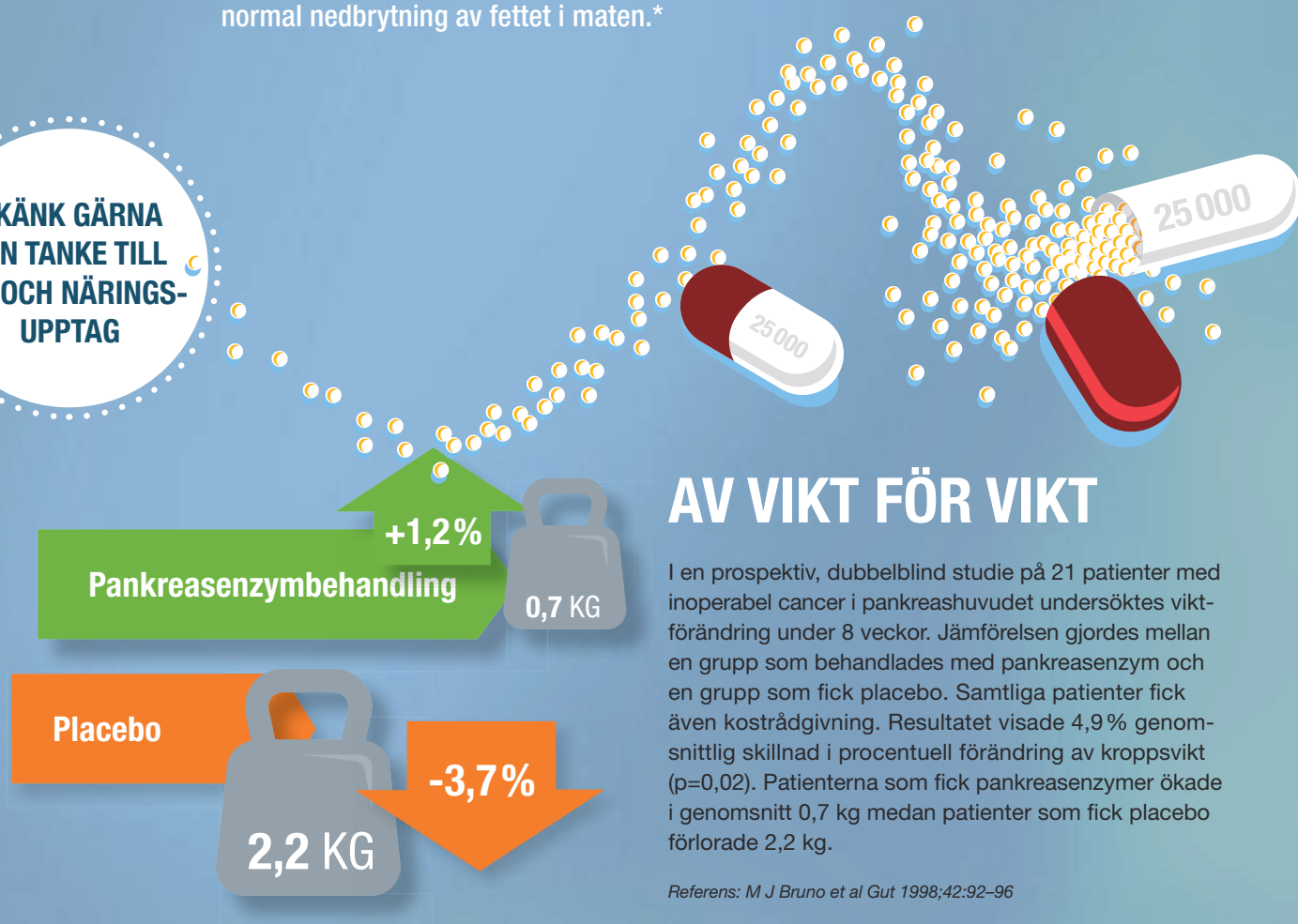
– Det som är så fantastiskt är att dödligheten i bröstcancer i Dalarna har minskat med 50 procent bland de kvinnor som deltar regelbundet i hälsoundersökningen sedan vi började med mammografiscreening. Tidig bröstcancerdiagnostik och behandling på ett tidigt stadium räddar faktiskt liv, säger Laszlo Tabar. (Källa: Landstinget Dalarna)

Varför ska du bry dig om **enzymbrist**?

Försämrad exokrin pankreasfunktion och brist på matsmältningsenzymer är en bidragande orsak till att vissa cancerpatienterna inte kan tillgodogöra sig energi och näringsämnen. Creon (pankreatin) blir då en viktig del av behandlingen för att bromsa viktnedgång.

40 000–50 000 lipasenheter per huvudmål är ofta nödvändigt för att uppnå normal nedbrytning av fett i maten.*

SKÄNK GÄRNA
DIN TANKE TILL
EPI OCH NÄRINGS-
UPPTAG



Creon® (F, OTC, uppdaterad SPC 2013-07-19). Beredningsform: enterokapslar. Indikation: exokrin pankreasinsufficiens med malabsorption. ATC kod A9A1. Verksamma beståndsdelar: Creon® 10 000: pankreatin 150 mg (motsvarande Eur Ph enheter: lipas 10 000, amylas 8 000 och proteas 600). Creon® 25 000: pankreatin 300 mg (motsvarande Eur Ph enheter: lipas 25 000, amylas 18 000, proteas 1 000). Creon® 40 000: pankreatin 400 mg (motsvarande Eur Ph enheter: lipas 40 000, amylas 25 000, proteas 1 600).

* Rekommenderad dos enligt SPC: Doseringen bör anpassas individuellt baserat på graden av maldigestion och mängden fett i måltiden. Den dos som krävs för en måltid varierar från cirka 25 000 till 80 000 Ph. Eur.enheter lipas och hälften av den individuella dosen för mellanmål. För priser och övrig information se www.fass.se.

Karolinska Institutet rekryterar ännu en internationell toppforskare

Vetenskapsrådet har beslutat att ge Karolinska Institutet ytterligare finansiering för internationell rekrytering av framstående forskare. Nu rekryteras den spanske cancerforskaren Óscar Fernandez-Capetillo, vilket blir den femte topprekryteringen på kort tid. I maj beviljade Vetenskapsrådet finansiering med 522 miljoner kronor för etablerandet av fyra forskningsmiljöer av internationell toppklass vid Karolinska Institutet. Till det läggs nu ytterligare 71 miljoner för rekrytering av Óscar Fernandez-Capetillo vars forskning handlar om DNA-skador orsakade av replikativ stress (RS). Det är redan visat att RS bidrar till både cancer och åldrande och Fernandez-Capetillos mål är att utveckla metoder och läkemedel för att reparera skadat DNA.

– Den här rekryteringen passar mycket bra in i de stora investeringar vi gjort inom molekylär och translationell medicin vid KI och SciLifeLab, säger Hans-Gustaf Ljunggren, dekanus för forskning vid Karolinska Institutet. Fernandez-Capetillos forskning kommer att komplettera befintliga forskargrupper och ha stor betydelse för KI:s cancerforskning och läkemedelsutveckling i Sverige. Óscar Fernandez-Capetillo är idag forskargrupsledare vid Genomic Instability Group, Spanish National Cancer Research Centre. och även verksam vid Howard Hughes Medical Institute i Maryland, USA. Hans arbete har fått stort internationellt erkännande, bland annat genom The Eppendorf Award for Young Investigators.

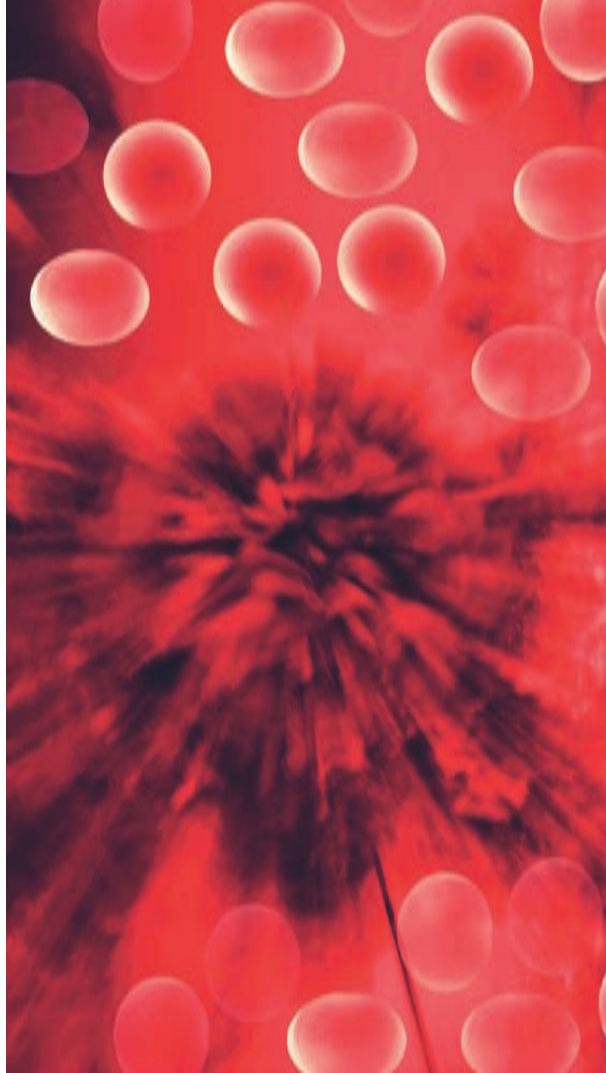
(Källa: Karolinska Institutet)



Nytt material ska hjälpa elever med cancer

Nu lanserar Barncancerfonden Rätt till stöd i skolan för elever med cancer, ett informationsmaterial som ger konkreta råd till skolpersonal och vägleder i skolfrågor när en elev insjuknar i cancer. Materialet vänder sig elevens hemskola, sjukhuslärare, konsultsjuksköterskor samt elever och vårdnadshavare. Genom att bland annat lyfta fram delar av Skollagen och Läroplanen blir skrifterna ett stöd som visar vad som gäller i frågor som rör skola och skolgång när en elev blir sjuk i cancer. Informationen har tagits fram i samarbete med sjukhuslärare och konsultsjuksköterskor vid landets sex barnonkologiska centra. Bakom innehållet står Björn Olsson, tidigare rektor vid sjukhusskolan vid Akademiska Barnsjukhuset, som har lång erfarenhet av att lotsa vårdnadshavare och skola rätt när en elev blir svårt sjuk. I den första fasen lanseras tre delar som går att ladda ner direkt från www.barncancerfonden.se/elevers-ratt.

(Källa: Barncancerfonden)



Nytt läkemedel mot myelom i läkemedelsförmånen

TLV har meddelat att Imnovid (pomalidomid) ska ingå i läkemedelsförmånen. Imnovid i kombination med dexametason är godkänt som behandling av relapserande (återfall) eller refraktär (svarar ej på behandling) myelom hos vuxna patienter som har fått minst två tidigare behandlingar, inklusive både Revlimid och bortezomib, och som har uppvisat försämrat sjukdomstillstånd efter den sista behandlingen. Imnovid, i kombination med lågdos dexametason, har både visat sig förlänga patienters liv samt hålla sjukdomen under kontroll under en längre tid jämfört med högdos dexametason.

Myelom är en ovanlig cancerform som drabbar cirka 600 svenskar varje år. Sjukdomen är obotlig och behandlingen syftar till att hålla sjukdomen under kontroll och undvika progression. Flera behandlingar följer varandra för att säkerställa att sjukdomen kan hållas under kontroll över tid. Vid någon tidpunkt kommer dock nästan alla patienter med myelom uppleva mer resistent sjukdomsutveckling och vara i behov av nya livsförlängande behandlingar. Imnovid är det sista tillgängliga behandlingsalternativet när patienten har sviktat på all annan tillgänglig läkemedelsbehandling.

Imnovid är en ny, innovativ behandling och ingår nu i läkemedelsförmånen. I beslutet står att läsa att "TLV bedömer att kostnaden är rimlig med hänsyn tagen till sjukdomens mycket höga svårighetsgrad". Imnovid är registrerat som ett säriläkemedel och i beslutet skriver TLV att "angelägenhetsgraden kan anses vara hög".

(Källa: Celgene)

FRAGMIN FÖRFYLLED SPRUTA MED INTEGRERAT STICKSKYDD

Läs mer på www.fragmin.se



Fragmin[®] (dalteparinnatrium). Rx. B01AB04. Ingår i läkemedelsförmånen. Godkända indikationer: 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Cancerpatienter: Behandling och sekundärprevention av djup ventrombos och lungemboli. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade p.g.a. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärslssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. Kontraindikationer: Överkänslighet för Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubbnings. Akut eller subakut septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Epidural anestesi eller punktion av spinalkanal och samtidig behandling med höga doser dalteparin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärslssjukdom). Epidural anestesi under förlossning är absolut kontraindicerat hos kvinnor som behandlas med antikoagulantia. Hos gravida kvinnor har halveringstider för dalteparin på 4-5 timmar uppmätts under den sista trimestern. Styrkor: 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 25000 IE/ml. Förpackningar och priser: se www.fass.se. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. Datum för senaste översyn av produktresumén 2013-10-22. För mer information se www.fass.se. www.pfizer.se.

AVHANDLING OM BRÖSTCANCER OCH DET PSYKOSOCIALA BEMÖTANDET

Omedelbart behov av information och stöd efter diagnos

Oron för de egna barnen är den största källan till oro hos bröstcancerbehandlade mödrar. Det var ett av resultaten i doktoranden **Karin Stinesen Kollbergs** avhandling vid Enheten för klinisk cancerepidemiologi vid Göteborgs universitet. Avhandlingen visar också att kvinnorna hade velat få mer basal information om kemoterapi och dess bieffekter direkt vid diagnos. Här presenterar Karin Stinesen Kollberg sin avhandling som hon hoppas ska bidra till ett bättre bemötande av kvinnornas psykosociala behandlingsbehov inom bröstcancervården.

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen som drabbar kvinnor i västvärlden. Behandlingen utgörs av kirurgi, strålning och/eller medicinering med kemoterapi och i många fall endokrinbehandling. I dag kan alltså den medicinska tekniken behandla bröstcancersjukdomar med god framgång, men det är inte enbart en fråga om att överleva, utan också en fråga om hur man mår som överlevare. Behandlingen kan orsaka biverkningar som inte bara kan påverka kvinnorna svårt, utan även under lång tid. Livskvalitet är därför en fråga som får allt mer uppmärksamhet då antalet långtidsöverlevande bröstcancerpatienter bli allt fler.

Mot bakgrund av detta är livskvalitet i dag ett välstuderat fenomen bland kvinnor med bröstcancer. Trots detta är kliniker som arbetar med de psykosociala frågorna fortsatt osäkra på hur den psykosociala vården bör optimeras, i vilket skede den skall ges, i vilken dos och huruvida de eventuella effekterna av psykosociala stödinterventioner kan urskiljas på gruppnivå i ett både kortare och längre perspektiv.

Delvis beror denna kunskapslucka på att vi inte riktigt har insikt i vad kvinnorna själva upplever att de har för behov. I min avhandling har jag haft som mål att med epidemiologiska metoder ge bröstcancerbehandlade kvinnor en röst för att få reda på hur de upplever sin livskvalitet och vilka behov de har. Min förhoppning är att det med den informationen

ska bli lättare att bemöta kvinnornas psykosociala behandlingsbehov inom bröstcancervården.

STARTAR I KVINNORNAS EGNA ORD

Avhandlingen bygger på en metod som utvecklats av professor Gunnar Steineck vid Enheten för klinisk cancerepidemiologi, Göteborgs universitet. Metoden är epidemiologisk, det vill säga man tittar på hur olika grupper av människor fördelar sig med avseende på vissa frågeställningar.

Ett projekt inleds med att man tar fram kvinnornas egna ord i ett antal djupintervjuer. Baserat på det innehåll och tema som kommer fram i förstudien utvecklas därefter en detaljerad studiespecifik enkät med frågor som var och en avser att mäta ett enda fenomen eller ett symtom, det vill säga frågorna är så "rena" som möjligt.





*"Orsaken till varför oron
för barnen föll ut som
den starkaste oroskällan
kan efter genomgång av
litteraturen och klinisk
erfarenhet förklaras av
en känsla av hot mot sitt
 eget jag."*

I min avhandling djupintervjuade jag femton kvinnor som behandlats för bröstcancer ett år tidigare. Frågorna i enkäten validerades av tio kvinnor som inte deltog i studien, men som även de diagnostiserats med bröstcancer ett år tidigare. I studien inkluderades samtliga svensktalande, fortfarande levande kvinnor som opererats för primär bröstcancer på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg mellan den 1 augusti 2008 och den 31 juli 2009.

Av de 434 kvinnor som inkluderades i studien svarade 313 (72 procent) på enkäten. Det första delarbetet handlade om lågt psykologiskt välbefinnande. Av de faktorer som jag bedömde som möjligt associerade med lågt välbefinnande fann jag att oro för de egna barnen var den faktor som hade starkast association. Det fanns även en trend som visade att ju yngre mamman var, desto högre var risken att hon skulle uppleva behov av psykosocial intervention.

I det andra delarbetet fann jag att en majoritet av de bröstcanceropererade mödrarna hade behov av att få samtala om oron kring sina barn direkt efter diagnos, före operation. De faktorer som identifierades som starkast associerade med oro för barnen var kemoterapibehandling, rädsla för att dö av bröstcancer och oro över partnerrelationen.

I det tredje delarbetet fann jag att kvinnorna ett år efter diagnos svarade att de hade velat få basal information om kemoterapi och eventuella bieffekter omedelbart efter diagnos oavsett om de behandlades med kemoterapi eller inte.

I det fjärde delarbetet sökte jag identifiera en demografisk och behandlingsrelaterad profil hos de kvinnor som hade samtalskontakt och hos de kvinnor som önskade att de haft samtalskontakt under året. Jag fann att de som antingen önskade att de haft samtal med en professionell och de som faktiskt hade samtal i högre utsträckning än de som inte önskade samtal delade samma demografiska profil: de var mödrar med barn som bodde hemma, de hade genomgått kemoterapibehandling och de hade upplevt nedsatt psykologiskt välbefinnande någon gång under året. Jag fann också att en betydande andel av kvinnorna rapporterade en önskan om att få samtalsbehandling tillsammans med sin partner.

ORO FÖR DE EGNA BARNEN STÖRST

Det första av de två viktigaste resultaten är att av ett 20-tal olika psykosociala faktorer är det oron för de egna barnen som är den största oroskällan för bröstcancerbehandlade mödrar. Denna oro är väl dokumenterad i litteraturen, men har inte visats i någon studie på grupp-nivå. Det är viktigt att också se vilka faktorer som på grupp-nivå visade sig inte vara direkt associerade med lågt psykologiskt välbefinnande. Orsaken till varför oron för barnen föll ut som den starkaste oroskällan kan efter genomgång av litteraturen och klinisk erfarenhet förklaras av en känsla av hot mot sitt eget jag, en känsla av skam över att på kortare och på längre sikt "överge" sitt barn och det sätt som bröstcancer "stör" i det vardagliga livet.

Det andra resultatet är att kvinnorna ett år efter diagnos svarade att de hade velat få basal information om kemoterapi och dess bieffekter omedelbart efter diagnos, oavsett om de under året hade behandlats med kemoterapi eller inte. Detta fynd kan förklaras genom de indirekta bevis som finns på att den cancerskräck som råder i samhället i dag i stort är asso-

cierad med kemoterapibehandling, vilket i sig är väldigt skrämmande. I sin tur är det rimligt att det omedelbara behov som kvinnorna gett uttryck för i denna studie reflekterar en allmän önskan om att kunna bli förberedd för det som komma skall, oavsett om man vet om man kommer att behöva genomgå kemoterapi eller inte.

I stort visar resultaten att bröstcancerbehandlade kvinnor kämpar för att bibehålla så mycket känsla av kontroll som möjligt i en situation där kontrollen i realiteten är minimerad. Den omedelbara önskan om stöd och information kring oron för de egna barnen och kring cellgiftsbehandling ser jag som ett tydligt tecken på att kvinnorna gör allt de kan för att vara proaktiva och därmed göra sig förberedda på det som kan hända.

Behovet av att förbereda sig har tidigare funnits vara associerat till känsla av kontroll och en tro på att man kommer att klara det man står inför (vad det än är). Jag tror därför att det är viktigt att i en randomiserad interventionsstudie testa i vilken mån psykosocial behandling kan göra skillnad för kvinnorna om vi hjälper dem förbereda sig bättre, dels för behandlingen, dels för att återgå till det "vanliga" livet igen.

VAD BEHÖVER VI GÖRA?

En uppfattning som förekommer bland kliniker inom detta fält är att psykosociala insatser inte kan studeras för att de inte skulle gå att mäta. Min avhandling visar att det går att göra "mjuka" frågor "hårda" genom att studera dem på grupp-nivå. I framtiden är det därför viktigt att psykosocial forskning tar fram evidens som på ett konkret sätt visar huruvida dessa typer av insatser faktiskt gör den nytta vi tror att de gör.

Mot bakgrund av en allt tuffare konkurrens om resurser, i kombination med ökade krav på en evidensbaserad verksamhet, kommer de medel som avsätts för psykosocial behandling inom den onkologiska vården ytterligare att minskas om inte forskare med intresse för frågorna får möjligheten att ta fram den evidens som beslutsfattarna behöver när de prioriterar tillgängliga resurser.

För att komma framåt inom detta fält är det viktigt att stärka evidensbasen genom storskaliga, och framförallt välplanerade, randomiserade interventionsstudier som kan testa i vilken mån psykosocial behandling kan göra skillnad för kvinnorna. Som en förlängning av min avhandling kommer vikten av att vara bättre förberedd inför eventuell behandling och inför att återgå till det "vanliga" livet igen att ingå i en av flera större interventionsstudier som adresserar rehabilitering, det vill säga en förberedelse för rehabilitering redan innan en behandling inleds, i det framtida forskningsprogrammet vid Enheten för klinisk cancer epidemiologi, avdelningen för onkologi, Göteborgs Universitet.

Kunskapen från min avhandling kan bidra till en förbättrad bröstcancer-vård för de kvinnor som i morgon tvingas möta den grymma verklighet som en bröstcancerdiagnos innebär.

KARIN STINESEN KOLLBERG, POSTDOKTORAL FORSKARE,
SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET,
GÖTEBORG, KARIN.STINESEN@OC.GU.SE





FEM ANLEDNINGAR ATT FÖRSKRIVA DEXAMETASON ABCUR

TERAPEUTISKA INDIKATIONER

Tillstånd där kortikosteroidernas antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekt är önskvärd. Framför allt för intensiv behandling under kortare tid.

Hjärnödeme eller ökat intrakraniellt tryck till följd av hjärntumör.

Vid behandling av bröstcancer, cancer i äggstockar, prostata eller testiklar när kortikosteroidernas effekt är önskvärd.

Profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt.

Diagnostiskt test av hypofys och binjurebarkfunktionen.

Ekvivalenta dosmängder

- Dexametason är ungefär ekvivalent med betametason mg för mg.
- Dexametason är 4–6 gånger mer potent än metylprednisolon och triamcinolon.
- Dexametason är 6–8 gånger mer potent än prednisolon och prednison.
- Dexametason är 25–30 gånger mer potent än hydrokortison.
- Dexametason är ca 35 gånger mer potent än kortison.

H02AB02 (dexametason) Rx.F Dexametason Abcur ingår i läkemedelsförmånerna med följande begränsning:
Subventioneras endast när andra kortikosteroider inte kan användas. Glukokortikoid. Namn: Dexametason Abcur
 tablett 1 mg, 4 mg. Indikation: Tillstånd där kortikosteroidernas antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekt är önskvärd. Framför allt för intensiv behandling under kortare tid. Hjärnödeme eller ökat intrakraniellt tryck till följd av hjärntumör. Vid behandling av bröstcancer, cancer i äggstockar, prostata eller testiklar när kortikosteroidernas effekt är önskvärd. Profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt. Diagnostiskt test av hypofys och binjurebarkfunktionen. Utsättning: Bör ske successivt efter en längre tids behandling. Hastigt utsättande kan leda till akut binjurebarksinsufficiens. Efter höga doser eller långvarig behandling bör utsättning av kortikosteroider därför endast ske genom nedtrappning av dosen. Produktresuméns senaste översyn 2013-10-07. För fullständig information och pris, se www.fass.se. www.abc.se



MAMMOGRAFISCREENING i ålder 40–49 år kan minska BRÖSTCANCERDÖDLIGHET

Mammografiscreening för bröstcancer är accepterat som en effektiv metod att minska bröstcancerdödligheten, i Sverige och internationellt, men åsikterna går isär kring vilka åldersgrupper som skall bjudas in. Hittills har åldersgruppen 40–49 år visat på en signifikant men lägre effekt av mammografiscreening jämfört med 50–69-åringar. Nu visar en stor svensk studie på resultat jämförbara med de för kvinnor i ålder 50–59 år, men lägre än för kvinnor 60–69 år. Här presenterar statistiker och PhD **Barbro Numan Hellquist**, Regionalt Cancercentrum Norr, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, de svenska studierna, som varit möjliga att genomföra enbart tack vare det omfattande svenska screeningprogrammet.

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen för kvinnor, men trots ökande incidens har bröstcancerdödligheten minskat över de senaste 25 åren, troligen beroende på bättre behandling och tidig upptäckt. Målet med mammografiscreening är att genom regelbundna mammografiundersökningar upptäcka bröstcancer i tid och därmed rädda liv.

Mammografiscreening för bröstcancer är internationellt allmänt accepterat som en effektiv metod att reducera bröstcancerdödligheten i dag, även om debatten aldrig riktigt stillat sig. Mest ifrågasatt har screening för de yngsta och äldsta inbjudna kvinnorna varit, det vill säga åldersgrupperna 40–49 år och 70–74 år.

MAMMOGRAFISCREENING 40-49 ÅR

Stora randomiserade studier för mammografiscreening har genomförts, de flesta med start i slutet av 1970- och början av 1980-talet. Flera av dessa var svenska, men randomiserade studier har även genomförts i till exempel Storbritannien och Kanada. De flesta av de randomiserade studierna var utformade för att studera ett vidare åldersspann, men skattningar specifikt för subgrupper har även gjorts och har för åldersgruppen 40–49 år varierat kraftigt mellan studierna, från ingen effekt till 44 procent minskad bröstcancerdödlighet.

Trots att de randomiserade mammografiscreeningstudierna genomfördes för snart ett kvartsekel sedan är de fortfarande aktuella i debatt och publikation. En uppdaterad uppföljning av det kanadensiska materialet resulterade till exempel nyligen i uppblossad debatt om mammografiscreeningens vara eller inte vara i medierna.

Det finns en randomiserad studie av nyare årgång, en brittisk studie kallad "UK Age trial", inriktad specifikt på ålder 40–49 år. Studien rekryterade under åren 1991–1997 och har ännu endast publicerat resultat med tio års uppföljning, vilket får anses kort i sammanhanget. Effekten, det vill säga minskningen i bröstcancerdödlighet, skattades till 17 procent och var statistiskt icke signifikant. Resultat med längre uppföljning bör dock finnas tillgängliga inom några år och är av stort intresse bland annat eftersom de äldre studierna inte lika väl kan spegla moderna behandlingsmöjligheter.

Vad gäller sammanvägda resultat av de randomiserade studierna finns det över 15 översikter publicerade med resultat för åldersgruppen 40–49 år. Även där finns variation men i senare översikter skattas ofta effekten kring 15 procent för åldersgruppen 40–49 år.

Exempel är översikter av de svenska studierna som visar 20 procent¹ och av alla nio stora studier som visar 15 procent

effekt². De randomiserade studierna tycks alltså visa på en signifikant men lägre effekt av screening för 40–49-åringar jämfört med åldersspannen 50–69 år, och, framförallt, 60–69 år. För subgrupperna 50–59 år har effekten i en översikt till exempel skattats till 24 procent och för 60–69 år till 32 procent³.

NEGATIVA FÖLJDER AV SCREENING

I debatten kring mammografiscreening brukar ett antal negativa följder av screening tas upp. Framförallt överdiagnostik, möjliga skador av undersökningen, som stress, obehag och den strålning som den undersökta kvinnan utsätts för, samt potentiella konsekvenser av inkorrekta testresultat.

Ett mammografiscreeningstest kan visa fel på två olika sätt, antingen att ett sjukt bröst bedöms som friskt eller att ett friskt bröst bedöms som sjukt (så kallat false positives). För åldersgruppen 40–49 år ligger ofta fokus i debatten om negativa följder av mammografiscreening på false positives. Hur stort problem false positives är beror dock av två faktorer; hur stor andel som felbedöms och vad konsekvensen av felbedömnin- gen blir.

Denna konsekvens kan skilja mellan olika länder, beroende på sjukvårdssystem. I Sverige återkallas i dag 2–4 procent av alla undersökta kvinnor efter mammografitillfället. De av dessa som inte har bröstcancer, det vill säga majoriteten, får ofta friskbesked snabbt och med liten fysisk skada (ofta används finnålsbiopsi).

**”Det svenska screening-
programmet, där kvinnor i
åldern 40–49 år bjudits in
till mammografiscreening
under lång tid är ur ett fors-
karperspektiv världsunikt.”**

REKOMMENDATIONER 40–49 ÅR

I Sverige är i dag socialstyrelsens rekommendation till landstingen att bjuda in kvinnor i ålder 40–74 år till screening var 18–24 månad. Rekommendationerna uppdaterades senast i år (2014), även en hälsoekonomisk analys ingick i beslutsunderlaget. Den hälsoekonomiska analysen visade på att mammografiscreening för ålder 40–49 år är motiverat givet kostnaden per räddat kvalitetsjusterat levnadsår, om än i en högre kostnadskategori (www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationella-screening-program).

Den svenska hållningen är internationellt sett ovanlig, det finns länder som inkluderar åldersgruppen (eller subgruppen 45–49-åringar) men varken den stora amerikanska instansen US Preventive Services Task Force eller den europeiska European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services har med åldersgruppen 40–49 år i sina rekommendationer för mammografiscreening.

Ett fåtal länder i Europa bjuder in någon del av åldersspannet, till exempel 45–49 åringar i delar av Spanien. Om man ser till Norden bjuder förutom Sverige även Island in 40–49-åringarna, men Finland, Norge och Danmark har valt att exkludera åldersgruppen från sina mammografiscreenin- grekommendationer.

DESIGN OCH RESULTAT AV SCRY

Utöver de randomiserade studierna finns även evidens i form av utvärderingar av de populationsbaserade screeningpro- grammen (även simuleringsstudier har gjorts, men avhandlas inte närmare här). Fördelar med studier baserade på screen- ingprogrammen är att de kan inkludera större material och senare år och därmed en vårdsituation som är mer jämförbar med dagens. Nackdelen är att det i och med avsaknaden av randomisering kan vara svårt att hitta en jämförbar icke- screenad kontrollgrupp.

Eftersom få länder inkluderat 40–49 åringar i sina screen- ingprogram saknas dessutom i många fall material för ålders- gruppen. Det svenska screeningprogrammet, där kvinnor i åldern 40–49 år bjudits in till mammografiscreening under lång tid är ur ett forskarperspektiv världsunikt. Detta särskilt i kombination med de möjligheter Sveriges högkvalitativa och länkbara register ger.

Den svenska screeninghistorien är dessutom ovanlig i yt- terligare en bemärkelse; Socialstyrelsens tidiga rekommenda- tioner inkluderade hela spannet 40–74 år men lämnade visst utrymme för landstingen att begränsa sig till 50–69 år. Det- ta resulterade i att kvinnor i åldersgruppen 40–49 år bjöds in till mammografiscreening av ungefär hälften av Sveriges landsting och inte bjöds in av övriga under cirka en tjugoårig period. Mot mitten av 2000-talet och framåt har de flesta landsting rört sig mot 40 år som lägsta ålder för inbjudan, men under cirka 20 år pågick alltså ett sorts naturligt expe- riment i Sverige.

Den långa perioden av skillnad i screeningprogram, i en så pass stor och homogen population som Sveriges befolkning har möjliggjort skattningar av screeningens effektivitet ge- nom jämförelser av bröstcancerdödlighet i de län som bjudit in och de som inte bjudit in kvinnor i ålder 40–49 år.

SCRY-databasen (SCReening of Young women) är ett ma- terial för sådana studier, där även information om faktiskt deltagande och inbjudan till mammografiscreening samlats in för bröstcancerdödsfallen. Även information om vissa risk- faktorer ingår i databasen. SCRY inkluderar fler bröstcancer- fall än de stora randomiserade studierna sammantaget och resultat finns publicerade för effektivitet av screening och för överdiagnostik för åldersgruppen 40–49 år.

Effektiviteten skattades till 26 procent för inbjudna kvinnor och 29 procent för deltagande⁴, vilket är jämförbart med tidi- gare skattningar för åldersspannet 50–69 år. Det är dock vik- tigt att notera att detta är skattningar av relativ effektivitet, om hänsyn även tas till den lägre bröstcancerincidensen i den yngre åldersgruppen, det vill säga i en skattning av absolut effektivitet, finns tydlig skillnad mellan åldersgrupperna.

Framförallt 60–69-åringar har högre absolut effektivitet av mammografiscreening i och med högre relativ effekt och högre incidens. Ett mått på absolut effektivitet är Number

LONQUEX[®]

lipegfilgrastim

Ett nytt långverkande G-CSF



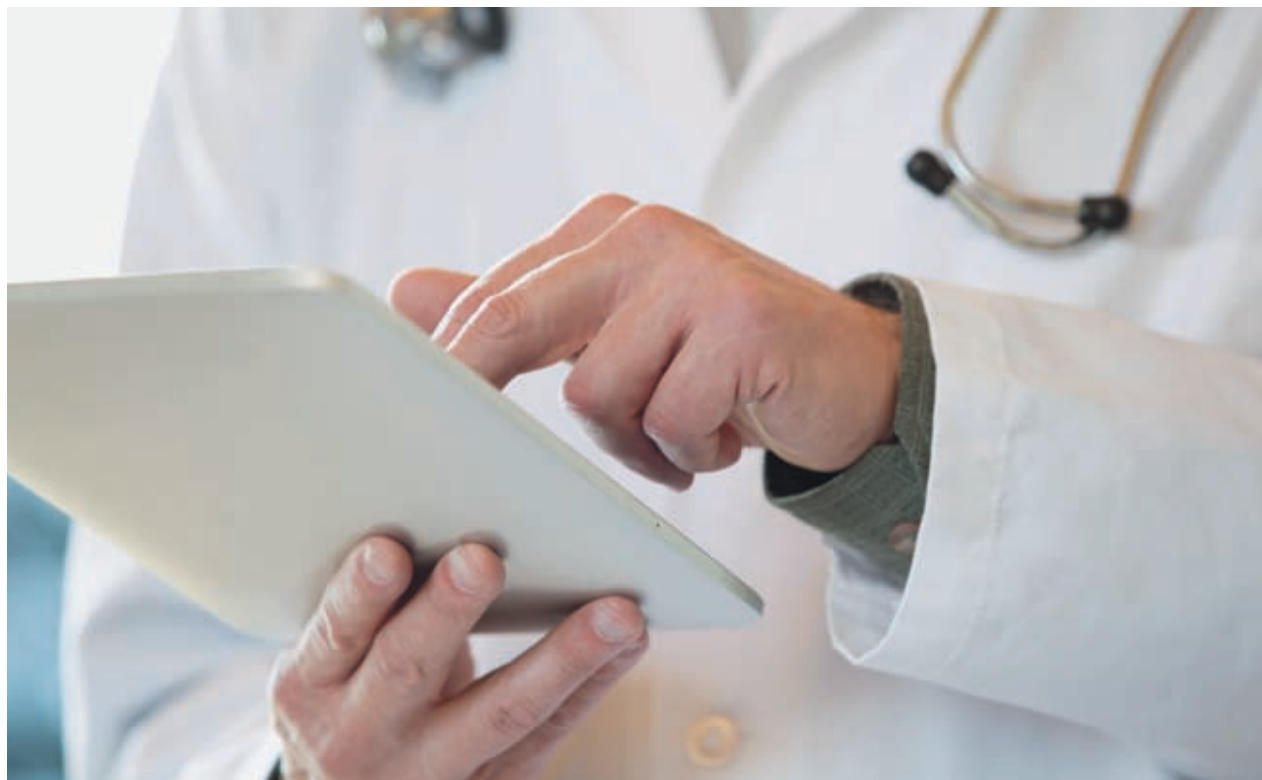
- förebygger kemoterapi-inducerad neutropeni^{1, 2}
- doseras en gång per kemoterapicykel¹
- jämförbar klinisk effekt och säkerhetsprofil med pegfilgrastim²
- lägre pris än pegfilgrastim³

*On schedule syftar på starten av nästa kemoterapicykel. Majoriteten av bröstcancerpatienterna i varje grupp fick kemoterapi enligt planerat schema (sekundär endpoint)².

▽ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Lonquex[®] (lipegfilgrastim) Rx, F, Immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer. L03AA14. Lonquex[®] är indicerat för reduktion av durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos vuxna patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom). En dos av 6 mg lipegfilgrastim (en förfylld spruta med Lonquex) rekommenderas för varje kemoterapicykel, administrerad cirka 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi. Förpackning: Varje förfylld spruta innehåller 6 mg lipegfilgrastim i 0,6 ml lösning. 1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 10 mg lipegfilgrastim. Lonquex[®] tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, www.teva.se. För ytterligare information samt pris se www.fass.se eller bipacksedel. Datum för SPC: Juli 2013.

Referenser: ¹ FASS.se (2013-05-07). ² Bondarenko I, et al. BMC Cancer. 2013 Aug 14;13(1):386. ³ www.tlv.se juli AUP.



Needed to Screen (NNS, det vill säga antal kvinnor som behöver bjudas in till mammografiscreening för att rädda ett liv) och NNS för 40–49 år tycks vara jämförbart med NNS för 50–59 år men lägre än NNS för 60–69⁹.

Vad gäller överdiagnostik, det vill säga de bröstcancer som utan screening inte skulle ha upptäckts eller gjort någon skada under hela kvinnans livstid, fanns ingen statistiskt signifikant överdiagnostik för åldersgruppen 40–49 år⁶. Resultaten av de två publicerade SCRY-artiklarna talar därmed för mammografiscreening i åldersgruppen 40–49 år.

SAMMANFATTNING SCREENING 40–49 ÅR

Sammanfattningsvis kan konstateras att trots evidens för effekt av screening för åldersgruppen 40–49 år, däribland studier baserade på SCRY-databasen som är det största materialet i världen för åldersgruppen 40–49 år, är den svenska Socialstyrelsens rekommendation att bjuda in åldersgruppen ovanlig internationellt sett. Skillnader i sjukvårdssystem kan vara en del i varför bedömningen skiljer mellan länder, men som oftast spelar troligen ekonomiska avvägningar också in i varför fler länder inte bjuder in kvinnor 40–49 år till mammografiscreening.

REFERENSER

1. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE(2002). "Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials". *Lancet* 359(9310):909-919.

2. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH (2004). "The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned?" *Radiologic clinics of North America* 42(5):793-806, v.

3. Nelson, H. D., K. Tyne, A. Naik, C. Bougatsos, B. K. Chan, L. Humphrey and U. S. P. S. T. Force (2009). "Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force." *Ann Intern Med* 151(10): 727-737, W237-742.

4. Hellquist, B. N., S. W. Duffy, S. Abdsaleh, L. Bjorneld, P. Bordas, L. Tabar, B. Vitak, S. Zackrisson, L. Nystrom and H. Jonsson (2011). "Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort." *Cancer* 117(4): 714-722.

5. Hellquist, B. N. (2014). "Breast cancer screening with mammography of women 40-49 years in Sweden." (Doctoral dissertation). Umeå: Umeå universitet.

6. Hellquist, B. N., S. W. Duffy, L. Nystrom and H. Jonsson (2012). "Overdiagnosis in the population-based service screening programme with mammography for women aged 40 to 49 years in Sweden." *J Med Screen* 19(1): 14-19.

BARBRO NUMAN HELLQUIST, STATISTIKER, REGIONALT CANCERCENTRUM NORR, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ, BARBRO.HELLQUIST@ONKOLOGI.UMU.SE





Nu kan du lätta
patienternas börda
på ett helt nytt sätt.

Den första godkända JAK1/JAK2-hämmaren vid myelofibros

Myelofibros är en svårt handikappande sjukdom där splenomegali och en rad andra symtom försämrar patientens livskvalitet till en nivå som motsvarar den vid AML. Men nu kan du med hjälp av Jakavi lätta sjukdomsbördan för den här utsatta gruppen. 97 % av de behandlade patienterna uppnådde en snabb och bestående reduktion av sin mjältvolym, i tillägg till en signifikant förbättring av övriga symtom^{1, 2} – vilket ökade livskvaliteten. Jakavi tolereras också väl och har en hanterbar säkerhetsprofil.¹⁻³ Lätta bördan nu.

 **JAKAVI**TM
ruxolitinib

Jakavi (ruxolitinibfosfat) **Indikation:** Jakavi är avsett för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symtom hos vuxna patienter med primär myelofibros (även kallat kronisk idiopatisk myelofibros), post-polycythaemia vera-myelofibros eller post-essentiell trombocytemi-myelofibros. **Dosering:** Rekommenderad startdos av Jakavi är 15 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocyttal på 100 till 200 ($\times 10^9/l$) och 20 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocyttal >200 . Det finns begränsad mängd information som kan utgöra grund för rekommendation om startdos för patienter med trombocyttal mellan 50 och <100 . Den högsta rekommenderade startdosen till dessa patienter är 5 mg två gånger dagligen och dosen bör titreras med försiktighet. **Kontraindikation:** Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Behandling med Jakavi kan orsaka hematologiska biverkningar, däribland trombocytopeni, anemi och neutropeni. En fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, måste göras innan behandling med Jakavi påbörjas. Behandlingen ska avbrytas vid trombocyttal under 50 eller absoluta neutrofilital under 0,5. **Förpackning:** Burk om 60 tabletter i styrkorna 5, 15, och 20 mg. För pris, se www.fass.se. Produktresumén godkänd 2013-10-08. R, EF. ATC-kod L01XE18. För fullständig information se www.fass.se.

Referenser: 1. Harrison C et al. N Engl J Med. 2012;366(9):787-798. 2. Verstovsek S et al. N Engl J Med. 2012;366(9):799-807. 3. www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning då det rör sig om en ny typ av läkemedel.

Epitelial ovarialcancer (EOC) har högst dödlighet bland gynekologisk cancer och är den femte största orsaken till cancerdöd hos kvinnor i västvärden. Tidig diagnos vid äggstockscancer är den effektivaste behandlingen, men problemet är att det än så länge inte finns några tillförlitliga metoder för tidig upptäckt.

Epitelial ovarialcancer är den vanligaste formen av äggstockscancer (90

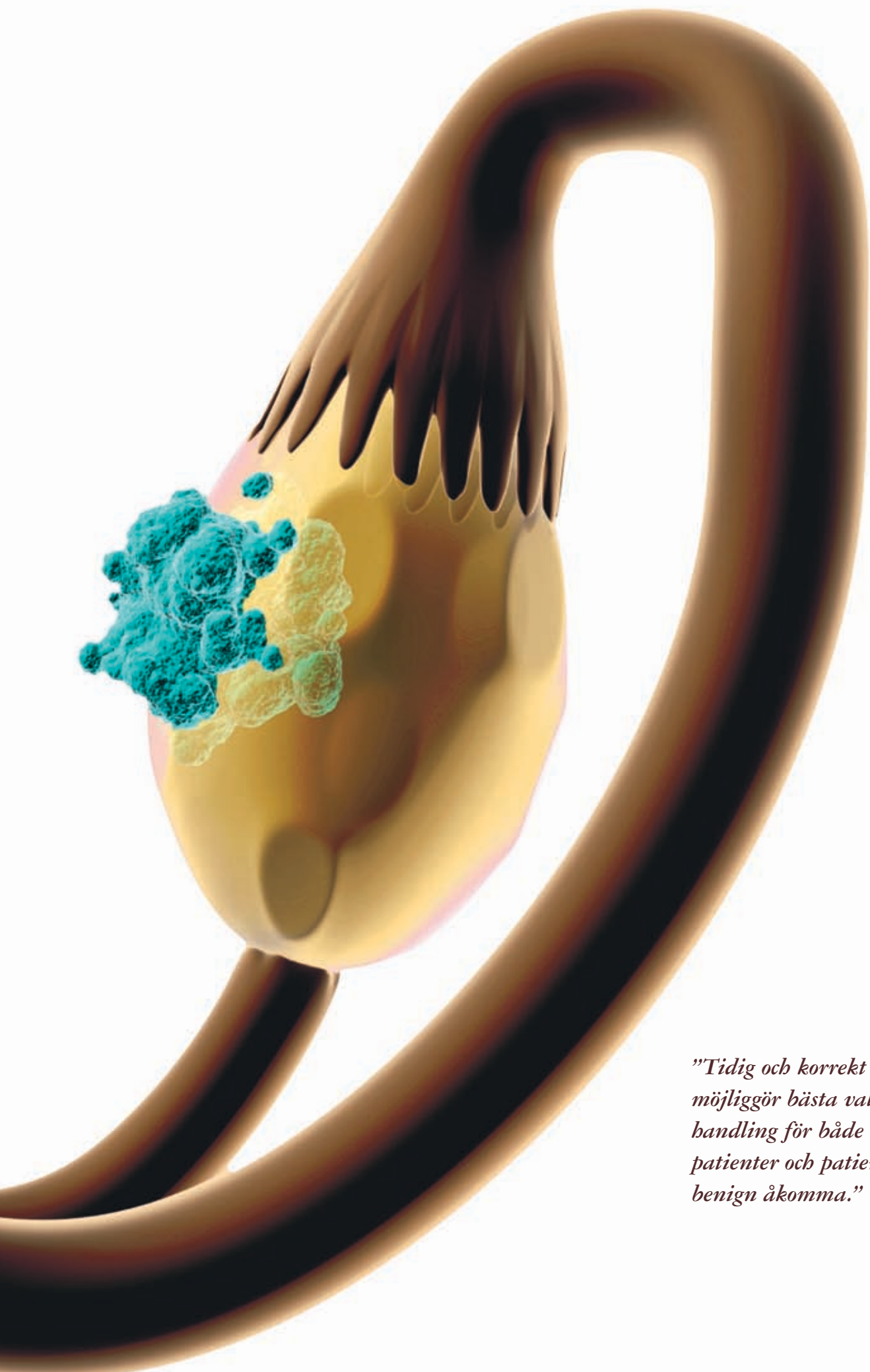
procent) och den drabbar en av 72 kvinnor under deras livstid, med en medelålder på 63 år. Risken stiger med ålder och är högre för dem som tidigare haft bröstcancer eller har vissa ärftliga former av bröst- eller ovarialcancer (BRCA1- och BRCA2-mutation). Ökat antal ägglossningar, infertilitet och lågt antal förlossningar har också visat sig ge högre risk för äggstockscancer¹. Under 2011 diagnostiserades 656 kvinnor i Sverige med äggstockscancer och 563 kvinnor dog i sjukdomen det året².

Trots utvecklingen inom både kirurgi och kemoterapi är överlevnaden i sjukdomen låg och har inte förbättrats som förväntat de senaste decennierna. Femårsöverlevnaden för hela gruppen är under 50 procent. Utfallet beror på när i förloppet upptäckten sker och på kvaliteten av behandlingen.

Främsta orsaken till den höga dödligheten är sen diagnos. Om sjukdomen upptäcks i sin linda finns det goda möjligheter till bot med enklare kirurgi. Tyvärr upptäcks endast en fjärdedel tidigt, då tumörområdet fortfarande är begränsat till äggstockarna och då relativ femårsöverlevnad är över 90 procent, i motsats till endast 20–30 procent då cancer har spridit sig till bukhålan³.

Vätska från äggstockscysta källa för tidiga cancerspårämnen

Vätska från cancermisstänkta äggstockscystor innehåller flera ämnen som återspeglar tumörens utveckling och som är en utmärkt källa för tidiga cancerspårämnen. Det är ett av rönen från det projekt vid Sahlgrenska universitetet och Sahlgrenska akademien som just nu pågår och som syftar till att hitta biomarkörer för tidig upptäckt av äggstockscancer. Överläkare **Björg Kristjánsdóttir** presenterar här sin avhandling på temat.



*"Tidig och korrekt diagnos
möjliggör bästa val av be-
handling för både cancer-
patienter och patienter med
benign åkomma."*

DIAGNOS KRÄVER INVASIV KIRURGI

Tidig och korrekt diagnos kan förlänga och förbättra liv. För att säkerställa diagnosen är dock invasiv kirurgi nödvändig. Biopsi eller punktion av misstänkt malign operabel äggstockscysta rekommenderas inte då det riskerar spridning av cancer om cystan är malign⁴. Detta innebär att en bukoperation behövs, med borttagande av minst ena äggstocken och en efterföljande vävnadsundersökning med komplicerade immunhistokemiska tester för att avgöra om certumören härstammar från äggstockarna och inte från tarm eller bröst.

Vid spridd sjukdom kan det dock vara svårt att säkerställa ursprungsplatsen. Tidig och korrekt diagnos möjliggör bästa val av behandling för både cancerpatienter och patienter med benign åkomma. Rätt diagnos leder till att färre kvinnor med benign tumör i bäckenet utsätts för extensiv operation och slipper bli av med sina äggstockar i onödan. Korrekt diagnos även i långt framskridet skede möjliggör expertisbehandling, som kan leda till förbättrat överlevnad.

Radikal primär kirurgi med syftet "ingen synlig tumör efter operationsslut" och utförd av experter inom gynekologisk tumörkirurgi i nära samarbete med expertis inom anestesi, intensivvård och onkologi, kan tillsammans med start av cellgiftsbehandling inom tre veckor efter operation vara helt avgörande och medföra minskad morbiditet och förbättrad livskvalitet och överlevnad hos patienter med spridd äggstockscancer⁵.

TIDIG DIAGNOS EN STOR UTMANING

Äggstockscancer är en heterogen grupp helt skilda sjukdomar. Tidig diagnos är dock en stor utmaning. Cystor i äggstockar hittas ofta vid ultraljudsundersökning i samband med rutinbesök hos gynekologen. Detta leder till att många kvinnor remitteras till experter inom ultraljud för ytterligare utredning för cystisk förändring i bäckenet, men få av dessa har cancercysta.

Vi opererar i genomsnitt sju patienter med misstänkt cancerförändring för att hitta en som har cancer. Patienterna söker ofta sin husläkare med ospecifika symtom, som ont i magen, fyllnads- och tryckkänsla eller täta trängningar till vattenkastning och erhåller inte sällan

"Vi opererar i genomsnitt sju patienter med misstänkt cancerförändring för att hitta en som har cancer."

behandling för urinvägsinfektion. Avsaknad av tydliga prekliniska cancerlesioner och äggstockarnas svåråtkomliga läge djupt inne i bäckenet bidrar ytterligare till den sena upptäckten av sjukdomen.

Äggstockscancer är dessutom känd för att vara extremt heterogen i sin molekylära biologi och sitt förlopp. Histologiskt delas epitelial ovarialcancer in i fyra huvudgrupper enligt celltyp; serös, endometrioid, mucinös och klarcellscancer, som var och en sedan beroende på cellkärnans arkitektur delas in i högt, medel eller lågt differentierad cancer eller grad 1–3 enligt International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

Nya forskningsrön som framkommit det senaste decenniet har dock lett till ett paradigmskifte beträffande äggstockscancers olika ursprung och olika utvecklingsvägar⁶. Denna kunskap kan förhoppningsvis skynda på utvecklingen av pålitliga biomarkörer för diagnostik, behandling och uppföljning för varje enskild art av äggstockstumör.

Serös cancer indelas i två helt olika sjukdomar, höggradig serös cancer, som är den vanligaste formen (70 procent) av äggstockscancer och som tillhör den aggressiva typen, i motsats till låggradig serös cancer, som är sällsynt (mindre än 5 procent) och långsamt växande. Endometrioid cancer (10 procent), klarcellscancer (10 procent) och mucinös cancer (3 procent) är helt olika tumörer, men mer långsamt växande i sin natur och av den anledningen klassade som typ I äggstockscancer. En del endometrioid cancer är dock aggressiv och liknar höggradig serös cancer⁷.

TYP I OCH TYP II ÄGGSTOCKSCANCER

Klassificering utifrån histopatologi, immunhistokemi och molekylär genetik i typ I och typ II äggstockscancer⁸, som vi tillämpade i vår studie⁹, är förenklad men mer användbar i den kliniska vardagen. Typ I är mer långsamväxande till sin natur, har stabilt genom, upptäcks ofta i tidigt skede, är begränsad till äggstockarna och därför möjlig att se på ultraljud. Typ II är snabbväxande och aggressiv, har kaotiskt genom, de flesta har TP53-mutation, upptäcks vanligtvis vid spridd sjukdom och är förknippad med högst dödlighet⁸.

Synliga förstadier i äggstockarna för typ II saknas och därför är ultraljud inte användbart för dessa tumörer i tidigt skede. Typ II äggstockscancer lär ha ursprung utanför äggstockarna och angriper äggstocken sekundärt. Höggradig serös cancer misstänkts ha ursprung från fimbriatratten på äggledaren, endometrioid cancer och klarcellscancer från endometriet i uterus via retrograd menstruation, den mucinösa från tarm eller mötet mellan äggledare och peritoneum och låggradig serös från äggstocksepitel via stegvis förändring från benigna cystadenom och borderlinetumörer, en del har också relaterats till tuban⁶.

TUMÖRMARKÖRER VID DIAGNOSTIK

Biomarkörer eller spårämnen som frisätts av tumören kan vara till hjälp vid diagnostiken, men pålitliga tidiga markörer saknas. Cancerantigen 125 (CA125) har sedan 30 år använts i uppföljningen av äggstockscancer och som stöd vid differentialdiagnostik av tumör i bäcken hos kvinnor. CA125 är positiv hos 80 procent av kvinnor med spridd äggstockscancer men ger endast utfall i 50 procent av fallen vid tidig cancer. Dessutom kan CA125 vara falskt positiv premenopausalt, till exempel vid mens, graviditet, endometrios, flera inflammatoriska tillstånd i buken och vid andra cancertyper. CA125 är därför inte tillförlitlig som ensam markör för tidig diagnostik.

Ultraljudsscreening har hittills inte visat sig vara effektiv nog, men upprepade ultraljudsundersökningar tillsammans med en serie mätningar av CA125 i blod ökar träffsäkerheten. Allmän screening i populationen, som är etablerad för både bröstcancer (mammografi) och cervixcancer (cellprov), är inte rekommenderat för äggstockscancer.

Förutom avsaknad av pålitliga diagnostiska tester är prevalensen för äggstockscancer låg (1 av 2 500 kvinnor över 50 år). Alldeles för många patienter skulle behöva kontrolleras extra för oklar ofarlig cysta och bli utsatta för stress, oro och onödiga undersökningar och operationer med borttagande av benigna/friska äggstockar.

Trots många års försök att finna en markör eller en panel av markörer som tillägg eller ersättare till CA125 har ingen presenterats som riktigt uppnått må-

let. Nyligen (september 2011) godkände den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA CA125 tillsammans med Human Epididymis Protein 4 (HE4) för användning vid differentialdiagnostik av bäckentumör hos kvinnor.

HE4 har presenterats som en lovande markör för tidig diagnostik av äggstockscancer och ett bra komplement till CA125, särskilt hos kvinnor före menopaus och inte minst hos kvinnor med endometrios eller hos gravida med cystisk förändring i bäcken¹⁰⁻¹². HE4 är dock liksom CA125 inte specifik för äggstockscancer och svår att tolka hos kvinnor med njursvikt¹³.

TIDIGA MARKÖRER I CYSTVÄTSKAN

Mer pålitliga och specifika tumörmarkörer krävs för tidig diagnos av äggstockscancer. Samspel mellan miljö och gener ligger till grund för cancerutveckling. Signalöverföring mellan cancerceller i äggstockens ytepitel och stroma äger rum via komplexa nätverk av cytokiner och kemokiner, där kronisk inflammation i omgivningen stimulerar i cancerutvecklingens alla steg, allt från initiering, invasion och progress till spridning.

Vävnad från själva tumören, där processen startar, eller vätska i tumörens närområde, som cystvätska från ovariet, kan innehålla cancerspecifika proteiner eller spårämnen som produceras eller utsöndras från tumörceller och celler i tumöromgivningen och kan därför återspegla cancerutvecklingen i äggstockar.

Fokus för våra studier var att identifiera nya markörer för tidig diagnostik i cystvätska från äggstockscystor och jämföra med analyser i blod, enbart (varje markör för sig) och i kombination med CA125, och att utvärdera redan etablerade biomarkörer i blod för potentiellt användande vid tidig diagnos av äggstockscancer och uppdelat i typ I och typ II.

Studiepopulationen bestod av kvinnor med misstänkt malign cystisk tumör i bäcken och med planerad operation på avdelning för tumörkirurgi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. Prover samlades fortlöpande efter skriftligt godkännande i samband med operationen och analyserades retrospektivt.

Vi arbetade efter följande hypoteser:

1. Att tumörspecifika tidiga markörer kan finnas i cystvätska från äggstockscysta tidigare i sjukdomsförloppet än i blodbanan.
2. Ett tillägg av HE4 kan öka diagnostisk tillförlitlighet för CA125 hos kvinnor med cancermisstänkt äggstockscysta.

Vi använde oss av olika högeffektiva proteomikbaserade metoder för att genomöka vätska från cancermisstänkta äggstockscystor med syftet att identifiera nya markörer för tidig diagnostik av äggstockscancer. Hela cystvätskeproteomet (n=192; benigna 129, borderline 16, maligna 47) undersöktes med "Surface Enhanced Laser Desorption Ionization -Time of Flight Mass Spectrometry" (SELDI-TOF MS). Apolipoprotein C-III (ApoC-III) och Protein C inhibitor (PCI) visade högst diagnostik förmåga (ROC AUC 0,91), som ökade vid tillsats av CA125 (AUC 0,94). Vi blev varse att cystvätskan innehåller mångfald högre andel proteiner än vad blodet gör och att vanligt förekommande proteiner, som albumin, immunoglobulin, transferrin, förekommer i lika hög grad som i blod. Dessa proteiner är störande och skymmer upptäckandet av de specifika ämnen vi är ute efter.

Cystvätskans immunproteom genomskötes med hjälp av SELDI-baserad immunprecipitation (n=38). Antikroppar för proteiner kända för att vara involverade i cancerinflammation valdes för att berika materialet och fokusera på inflammation och samtidigt minska problem med proteiner som förekommer i hög koncentration.

Två starkt signifikanta kemokiner, Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) och Interleukin-8 (IL-8) skiljde mellan benigna (n=22) och maligna (n=16) ovarialcancer. Validering i ett större material (n=256) i både cystvätska och serum gjordes med enzymkopplad immunadsorberande analys (ELISA) av dessa potentiella markörer tillsammans med Growth regulated protein α (GRO α), som är en lovande markör för ovarialcancer.

MCP-1, IL-8, och GRO α visade signifikant högre förekomst i cystvätskan än i blod. Dessutom upptäcktes skillnader

mellan benigna (n=156), borderline (n=22) och maligna cystor (n=74) tidigare i cystvätskan än i perifera cirkulationen.

Med den högkvalitativa och kvantitativa metoden "Isobaric Tags for Relative and Absolute Quantification" (iTRAQ) (n=15) fokuserade vi på cystvätskans serösa proteom efter selektivt borttagande av vanligt förekommande proteiner för att öka möjligheter att hitta specifika markörer för den dödligaste sortens epitelial ovarialcancer.

Skillnader i proteinuttryck jämfördes mellan benigna (n=5) och maligna (n=10) cystor. Två av 87 signifikanta proteiner, Serum amyloid A-4 (SAA4) och Astacin-like metalloendopeptidase (ASTL) validerades med Immunoblot (n=68) i cystvätska och serum (benigna n=32, maligna n=36). Detta stärkte de tidigare fynden då även prover med blandade histologier visade signifikant förekomst av SAA4 i cystvätska från äggstockscancer jämfört med benigna prover.

TILL HJÄLP INFÖR VAL AV KIRURGI

Nivån av markörerna HE4 och CA125 i plasma mättes med ELISA (n=374) och deras förmåga att skilja mellan benigna cystor (n=215) och ovarialcancerzystor (n=113) värderades. CA125 visade generellt bättre diagnostisk förmåga än HE4, sannolikt beroende på överrepresentation av kvinnor som passerat menopausen, men HE4 kompletterade CA125, särskilt bland fertila kvinnor.

Vi använde den nyligen introducerade riskstratifieringen, Risk of Malignancy Algorithm (ROMA), där en algoritm av HE4 och CA125 tillsammans med menopausstatus¹⁴ visade högst kapacitet att upptäcka äggstockscancer hos kvinnor som passerat menopausen (ROC AUC 0,83 jämfört med 0,89 och sensitivitet 81 procent jämfört med 87 procent pre- och postmenopausalt).

HE4 och CA125 i kombination visade bäst förmåga när det gällde att upptäcka den aggressiva sorten typ II (AUC 0,93), men var inte tillförlitligt nog för tidig diagnos (AUC 0,85). Be-

tydligt sämre var resultaten för HE4 och CA125 i typ I-tumörer (AUC 0,79 och 0,73 för typ I tidiga).

SAMMANFATTNING AV RESULTAT

Vi kom fram till att cystvätska från äggstockscysta innehåller mångfaldigt större mängd proteiner jämfört med blod och mängder av potentiella tidiga biomarkörer. Inflammatorisk reaktion är en tidig förändring i cancerutveckling, förhöjda kemokinnivåer visade sig tidigare i cancerprocessen i cystvätska än i blod, vilket indikerar att cystvätskan är en källa för potentiella tidiga markörer för epitelial ovarialcancer.

HE4 hade fördel hos premenopausala kvinnor och kunde bättre sortera benigna tumörer än CA125. Typ II-tumörer upptäckts i hög utsträckning med kombinationen HE4 och CA125, men i typ I och överlag i tidig äggstockscancer var resultaten undermåliga.

Våra resultat stödjer att epitelial ovarialcancer är flera olika sjukdomar och vid fortsatta biomarkörstudier ska betraktas som sådan. En panel av histologispecifika markörer för varje cancertyp kan öka möjlighet till tidig diagnos. Cystvätska från äggstockar kan innehålla dessa åtråvärda markörer. Fortsatta studier i vår grupp pågår.

AVHANDLINGEN

"Early diagnosis of epithelial ovarian Cancer- Analysis of novel biomarkers" försvarades 2013-11-15. Handledare var Karin Sundfeldt överläkare och professor, bihandledare Kristina Levan och Karolina Partheen post-PhD forskare. <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/33099>

REFERENSER

1. Jemal, A., et al., Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011. 61(2): p. 69-90.
2. Sverige, S., Cancer statistik. <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas>, 2011.
3. Badgwell, D. and R.C. Bast, Jr., Early detection of ovarian cancer. *Dis Markers*, 2007. 23(5-6): p. 397-410.

4. Vergote, I., et al., Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*, 2001. 357(9251): p. 176-82.

5. du Bois, A., et al., Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*, 2009. 115(6): p. 1234-44.

6. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol*, 2011. 42(7): p. 918-31.

7. Prat, J., Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*, 2012. 460(3): p. 237-49.

8. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*, 2010. 34(3): p. 433-43.

9. Kristjansdottir, B., et al., Diagnostic performance of the biomarkers HE4 and CA125 in type I and type II epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2013.

10. Moore, R.G., et al., Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol*, 2011. 118(2 Pt 1): p. 280-8.

11. Moore, R.G., et al., Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol*, 2011.

12. Moore, R.G., et al., Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. 206(4): p. 349 e1-7.

13. Nagy, B., Jr., et al., Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease. *Ann Clin Biochem*, 2012. 49(Pt 4): p. 377-80.

14. Moore, R.G., et al., A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*, 2009. 112(1): p. 40-6.

För relapserade refraktära
Hodgkins lymfom och som tidigare
behandlats med ASCT^{1,2}

75%
ORR

34%
CR

40,5 MONTHS
MEDIAN OS
(95% CI. 28.7 to not estimable)

För relapserade refraktära sALCL^{3,4}

86%
ORR

59%
CR

33,4 MONTHS
MEDIAN OS
NOT REACHED
(95% CI. 21.3 to not estimable)

ASCT autolog stamcellstransplantation, ORR overall response rate, CR complete remission, OS overall survival

- Adcetris är det första antikropps-konjugatet (ADC) för CD30+ HL och sALCL.
- Adcetris har effekt vid behandling av patienter med relapserad refraktär sjukdom.⁵

Referenser:

1. Younes A, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2183-2189.
2. Gopal AK, et al. Poster abstract no. 4382 presented at American Society of Hematology, December 2013, New Orleans, LA, USA.
3. Pro B, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2190-2196.
4. Pro B, et al. Poster abstract no. 1809 presented at American Society of Hematology, December 2013, New Orleans, LA, USA.
5. Adcetris® Summary of Product Characteristics 21 mars. 2014.

Adcetris® (brentuximab vedotin) är ett antikropps-konjugat (ADC) bestående av en monoklonal antikropp riktad mot CD-30. Antikroppen är kovalent bunden till den antimikrotubulära substansen monomethylauristatin E (MMAE). ATC-kod L01XC12, RX, F

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD 30+ Hodgkins lymfom (HL):

1. efter autolog stamcells transplantation (ASCT) eller
2. efter minst två tidigare terapier och när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL)

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Dosering: Den rekommenderade dosen är 1,8mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. **TLV subvention med begränsning:** Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi. För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Produktresumé datum: 21 mars 2014.



Kicki Waller-mötet 2014

MAGNETISKT JÄRNOXID KAN ERSÄTTA RADIOAKTIV ISOTOP



Huvudnumret på årets Åremöte, Kicki Waller Memorial Lecture, hölls i år av professor Leif Bergkvist på temat "Axillkirurgi i går, i dag och i morgon." Han presenterade bland annat en spännande nyhet från den pågående SentiMag-studien; att spruta in magnetiskt järnoxid i bröstet i stället för radioaktiv isotop gör det möjligt att leta efter sentinel node med magnet. Här refererar överläkare **Elisabet Lidbrink**, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, årets Kicki Waller-möte.

Arets Åremöte gick av stapeln i månadsskiftet mars-april i härligt väder, med goda möjligheter till både längdskidåkning och utförsåkning. Det vetenskapliga innehållet var mycket matnyttigt och intressant och de tre dagarnas samvaro gav rika möjligheter för bröstcancerinriktade läkare att lära känna varandra och utbyta erfarenheter. Mötet kom till efter Kicki Wallers bortgång i bröstcancer. Kicki Waller kom från Åre och utan det stora stöd som mötet får från privatpersoner och näringsidkare i Åre skulle det inte kunna äga rum. Bröstcancerföreningarnas riksorganisation BRO stöttar också mötet på ett generöst sätt.

LIVSKVALITET INLEDDE

- Mötet inleddes med en presentation av en ny avhandling skriven av **Helena Sackey**, bröstkirurg, Bröst- och endokrinkirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna. Avhandlingens första delarbete handlar om duktal cancer in situ (DCIS) och livskvalitet, kroppsuppfattning, ångest och depression.

162 kvinnor har svarat på frågeformulär från 4 till 15 år efter operation. Slutsatser av studien var att kvinnorna med duktal cancer in situ genomgående hade god livskvalitet, i paritet med normalbefolkningen. En del av kvinnorna hade fått postoperativ strålbehandling. Den behandlingen hade inget negativt inflytande på livskvaliteten. De kvinnor som hade genomgått mastektomi och primär rekonstruktion hade dock en signifikant sämre kroppsuppfattning jämfört med de som inte genomgått dessa operationer.

Delarbete nummer två i avhandlingen handlar om kvinnor med DCIS och

deras risk för återfall och död i bröstcancer, och familjehistoriens påverkan på dessa faktorer. Man utvärderade långtidsrisker för en andra bröstcancer och död i sjukdomen hos kvinnor som diagnostiserats med DCIS. 8 111 kvinnor med DCIS identifierades. Den relativa risken för en ny bröstcancer beräknades med SIR (standardised incident ratio) och SMR (standardised mortality ratio).

Slutsatserna från arbetet blev att kvinnor som diagnostiserats med DCIS har en fyra gånger högre risk att få en invasiv bröstcancer jämfört med normalbefolkningen. För de DCIS-diagnostiserade kvinnorna som har bröstcancer i familjen föreligger en femtioprocentig ökad risk att få en invasiv bröstcancer i det kontralaterala bröstet jämfört med de utan bröstcancer i familjen. Unga kvinnor med DCIS har högre risk för invasiv bröstcancer och död jämfört med äldre kvinnor med DCIS. 15 år efter DCIS-diagnosen är risken för att få en invasiv bröstcancer tre gånger högre jämfört med risken för kvinnor i normalbefolkningen. Kvinnor med DCIS har 16 gånger högre risk att få en DCIS i det kontralaterala bröstet jämfört med kvinnor i normalbefolkningen.

De tredje och fjärde delarbetena handlar om lymfödem. En intressant iakttagelse i denna studie var att trots att sentinal node-tekniken gör att risken för lymfödem är minimal upplever ändå 20 procent av kvinnor som genomgått sentinal node-operation subjektivt armödem. Märkligt och svårförklarligt! En livskvalitetsundersökning utförd på dessa kvinnor visade att kvinnor utan självupplevda besvär har en bättre livskvalitet jämfört med de kvinnor som anger besvär med armen oavsett om de har objektivt lymfödem eller inte.

SARKOM I BRÖSTET

- En session handlade om den ovanliga förekomsten angiosarkom i bröstet. **Inga-Lena Nilsson**, sarkom- och endokrinkirurg, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, presenterade detta föredrag. Angiosarkom uppträder framförallt i strålbehandlade bröst. Syftet med sessionen var att få fram riktlinjer för handläggning av denna ovanliga tumör. Det är i dag lite av en slump om en patient opereras av en bröstkirurg, sarkomkirurg och till och med sarkomortoped beroende på var patienten omhändertas. Man räknar med att risken för alla typer av sarkom efter strålbehandling är 3,2/1 000 strålade bröst på femton år.

Angiosarkom brukar uppstå cirka fyra år efter strålbehandling av bröstet. Andra typer av sarkom brukar ta längre tid på sig och uppstår vanligen efter cirka tio år. Avgörande för prognosen vid angiosarkom i bröstet är kirurgin och prognosen försämras avsevärt om kirurgin inte är optimal. Vida marginaler eftersträvas. Lokalrecidiv uppstår i 66 procent av fallen trots R0-resektion. Även om lokalrecidiv uppstår efter operation skall man göra ett nytt försök med operation.

- **Irma Fredriksson**, bröstkirurg, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, redogjorde för fakta om en specialvariant av sarkom i bröst, phyllodessarkom, en heterogen grupp av lesioner i gränslandet mellan fibroadenom och sarkom. Phyllodessarkom kan vara allt från lågmaligna till högproliferativa tumörer som snabbt metastaserar. Till skillnad från bröstcancer metastaserar de inte via lymfkörtlar utan direkt till lungorna. De hinner oftast bli relativt stora innan upptäckt, medianstorleken är fyra cm.



Edward Azavedo och Irma Fredriksson

”Märkligt nog har Sverige en långsammare introduktion av nya cancerläkemedel jämfört med andra europeiska länder.”



Helena Sackey

Medianålder för insjuknande är fyrtio år. Det kliniska fyndet inger vanligen misstanke om fibroadenom. Cytologin kan vara svår vid borderlinetumörer men är säkrare vid malign phyllodestumör där man ser atypiska spindelceller och atypiska jätteceller.

Det viktigaste för prognosen är kirurgin och den skall vara radikal vilket ofta innebär att man måste göra en mastektomi. Snäv marginal ökar risken för lokalt recidiv. Även om man uppnår fri marginal får 8 procent lokalt återfall, om marginalen är positiv får så många som 46 procent återfall.

Strålbehandling har en viktig plats i behandling av phyllodessarkom och minskar risken för lokalt återfall. I de små studier som finns påverkas dock inte överlevnaden av strålbehandling. Generaliserat phyllodessarkom har dålig prognos, nästan 90 procent avlider inom två år. I Sverige är handläggningen av denna tumör oenhetlig. Ibland opereras patienterna av bröstkirurg ibland av sarkomkirurg. Mötet höll med om Irma Fredrikssons förslag för handläggning av sarkom: preoperativ mellannålsbiopsi skall alltid göras. För kirurgen gäller att man bör eftersträva minst en centimeters marginal. Axillingrepp behövs inte. Man bör reoperera patienten om marginalen är positiv.

KICKI WALLER MEMORIAL LECTURE

• Kicki Waller Memorial Lecture är huvudnumret på Åremötet och listan på de som varit med och föreläst under åren är lång och prestigefylld med föreläsningar av både utländska och svenska forskare. I år gick uppdraget till **Leif Bergkvist**, en för bröstcancerintresserade mycket välkänd person. Leif Bergkvist är professor och överläkare vid Bröstenheten, Västmanlands sjukhus, Västerås, och mest känd för sin sentinal node-forskning.

Titeln på hans föreläsning här i Åre var: Axillkirurgi i går, i dag och i morgon. Det går inte här att rättvist återge hans spännande föreläsning som både var en historisk tillbakablick och slutade med tankar om framtiden.

Lymfsystemet upptäcktes så tidigt som på 1600-talet av Olof Rudbeck som disputerade i ämnet 1652. Utvecklingen har gått framåt sedan dess och tron på att intensiv kirurgi var avgörande för prognosen känns i dag antik. År 1999 publicerade Veronesi ett material om patienter som genomgått klyvning av sternum med avlägsnande av parasternalkörtlar till ingen som helst nytta. I slutet av 50-talet blev man genom kliniska studier varse att Halstedts mutilerande radikala mastektomi inte var bättre än modifierad radikal mastektomi avseende överlevnad.

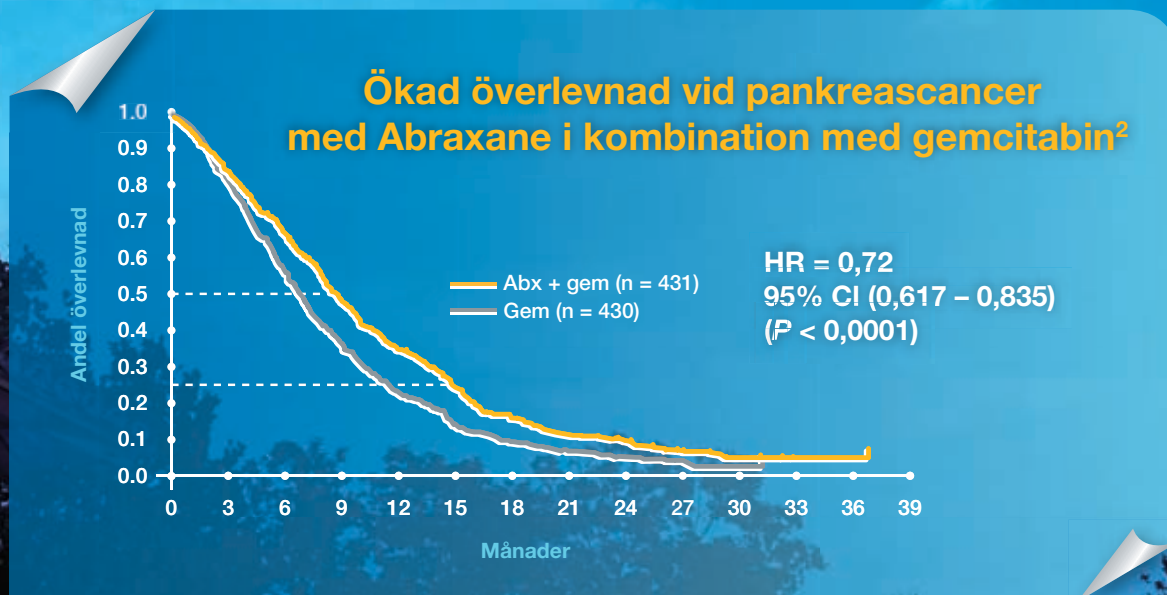
Utvecklingen har gått vidare, sektorresektion utförs numera för majoriteten av bröstcancerdrabbade kvinnor. Axillutrymning var standardingrepp till slutet av 90-talet och målet var att ta ut minst tio körtlar. Sentinal node-kirurgin har helt ändrat på detta, fler än 26 000 kvinnor har deltagit i fler än 50 sentinal node-studier och numera är det helt otänkbart att inte använda sig av sentinal node-undersökning.

Detta har gjort att man på vissa kliniker, där isotopverksamhet inte finns, blir tvungen att skicka iväg kvinnan för sentinal node-undersökning på annat sjukhus före operationen. Leif Bergkvist diskuterade problem och handläggning av mikrometastaser, en metastas som är större än 0,2 mm och mindre än 2 mm. Tidigare har man alltid kompletterat med axillutrymning vid fynd av mikrometastas i sentinal node. Då ett flertal publikationer inte visat på förbättrad överlevnad med axillkirurgi av denna grupp är dagens riktlinje i Sverige att man skall avstå. Det skall dock ske under kontrollerade former och patienten skall inkluderas i den prospektiva kohortstudie som pågår.

Om makrometastas i sentinal node, en metastas som är större eller lika med 2 mm, föreligger görs i dag i Sverige alltid axillutrymning. Leif Bergkvists djärva förslag var nu att starta en studie i

NY
behandling
för pankreas-
cancer

Abraxane® är nu godkänt i kombination med gemcitabin som första linjens behandling vid metastaserande pankreascancer.¹



Anpassad efter Von Hoff DD, et al.¹

Abraxane® i kombination med gemcitabin gav signifikant förlängd överlevnad, progressionsfri överlevnad samt högre respons.²

Referenser: 1. Abraxane, Summary of Product Characteristics. 2. Von Hoff DD, et al. N Engl J Med. 2013;369(18):1691-703.

Abraxane 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, suspension. Innehåller paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Indikation: Abraxane som monoterapi är indicerat för behandling av metastaserande bröstcancer hos vuxna vid terapivikt efter första linjens behandling eller då standardbehandling innehållande antracyklin inte är lämplig. Abraxane i kombination med gemcitabin är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas.

ATC-kod: L01CD01.

Rx. Ingår inte i förmånssystemet. Datum för senaste översyn av produktresumé 2013-12-20.

För fullständig produktinformation och pris, se www.fass.se. Celgene AB, Tel: 08-703 16 00, medinfo.se@celgene.com



Celgene AB

Kista Science Tower | Besöksadress: Färögatan 33 | 164 51 Kista

Tel: 08-703 16 00 | E-post: medinfo.se@celgene.com | www.celgene.se

Abraxane®
nanoparticle albumin
bound paclitaxel

Sverige där kvinnor med T1–T2-tumörer och 1–2 makrometastaser i sentinal node randomiseras till antingen axillurymnig eller ingen ytterligare kirurgi. Om hela Sverige deltar kan inklusionen klaras på fem år.

En spännande nyhet som Leif Bergkvist presenterade var den pågående SentiMag-studien. I stället för radioaktiv isotop sprutar man in magnetiskt järnoxid i bröstet och letar efter sentinal node med hjälp av en magnet. Om detta blir likvärdigt med sedvanlig isotop-sentinal node skulle det till exempel kunna innebära att gotländskorna med bröstcancer skulle slippa åka till fastlandet för att få radioaktiv isotop. Ett aber med metoden är dock att apparaturen är orhörd kostsam.

ATT LEVA MED BRÖSTCANCER

• **Jonas Bergh**, professor, Onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, bjöd på en översikt över vad som hänt de senaste åren med den palliativa behandlingen av bröstcancer. Patienter med spridd bröstcancer lever betydligt längre för varje år som går beroende på fler och bättre behandlingsmöjligheter.

Under åren 1974–1979 var medianöverlevnaden för en kvinna med spridd bröstcancer 15 månader och under åren 1995–2000 har siffran stigit till 61 månader. Till stor del beror denna enastående framgång på tillkomsten av nya effektiva läkemedel och att dessa i sin tur finns beror på den ständigt ökande kunskapen om cancercellens biologi.

Sedan 2005 registreras alla läkemedel för hela EU-området med en ansökan till europeiska läkemedelsmyndigheten EMA. Efter att EMA har analyserat registreringsfilen och gett klartecken sker det formella beslutet om användning av drogen av kommissionen i Bryssel. Om det beslutet är positivt är läkemedlen i princip fria att använda. Man kan förutsätta att alla länder försöker använda de nya läkemedlen så kostnadseffektivt som möjligt.

Märkligt nog har Sverige en långsammare introduktion av nya cancerläkemedel jämfört med andra europeiska länder. Dessutom föreligger avsevärda och oacceptabla regionala skillnader inom Sverige. Som ett exempel på en ny möjlighet att behandla hormonreceptorpositiv bröstcancer nämnde Jonas Bergh Bolero

2-studien där man fann att tillägget av mTOR-hämmaren till aromatashämmare förbättrade överlevnaden hos kvinnor med spridd bröstcancer. För HER2-positiv bröstcancer finns nu två nya läkemedel, emtansin och antikroppen pertuzumab. Båda har signifikant bidragit till ökad livslängd för kvinnor med spridd HER2-positiv bröstcancer. Biverkningarna är dessutom få vilket gör att livskvaliteten blir mycket god för långtidsöverlevarna. Utmaningen för framtiden är dock mycket stor. Det gäller att få till en klok och rättvis användning av nya cancerläkemedel och att finansiera användningen på ett rimligt sätt.

• **Yvonne Brandberg**, psykolog vid Institutionen för onkologi och patologi, Karolinska institutet, Solna, fördjupade sig i de psykosociala aspekterna av att leva med spridd bröstcancer. Att få diagnosen spridd bröstcancer innebär inte bara hot om döden utan också för förluster, för smärta och för ensamhet. Yvonne Brandberg berättade om Christina Bolunds (tidigare chef för psykosociala enheten, Radiumhemmet) arbete där hon beskrev att allt dock inte behöver vara hopplöst, man kan gå från förlust till ny mening i livet med nya mål och hopp trots att man har en spridd bröstcancer.

I den randomiserade metastascytostatikastudien TEX genomfördes djupintervjuer med 20 av de kvinnor som ingick i studien. Detta gjordes som ett avhandlingsprojekt av sjuksköterskan Helen Svensson, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, med Yvonne Brandberg som handledare, som redogjorde för resultatet av studien här på Åremötet. Kvinnorna intervjuades i samband med besked om att deras spridda bröstcancerjunktur försämrats. Majoriteten av kvinnorna hade symtom som var relaterade till försämringen och blev inte överraskade av informationen. De flesta hade känt på sig att de skulle få ett negativt besked.

Kvinnorna beskrev en rad olika reaktioner som besvikelse, dödsångest, rädsla, sömnsvårigheter, oro och förvirring men trots detta uttryckte de flesta att de förstod och accepterade situationen. Deras oro gällde framförallt hur deras familjer skall klara sig, hur behandlingen skall verka, de kände sorg över att lämna

sina barn och undran över hur slutskedet skall bli.

Att inte veta hur lång tid man har kvar skapar också mycket oro. Majoriteten av kvinnorna men tyvärr inte alla kände starkt stöd från sin omgivning. På frågan hur kvinnorna hanterar sin situation och varifrån de hämtar stöd blev svaren lite olika. Att tänka igenom och arbeta beskedet var viktigt för några. Andra coping-strategier var att ta en bit i taget, att prata med anhöriga, att ventiler problem med vänner eller arbetskamrater. Några fann bäst tröst hos kyrkan.

Trots det svåra besked kvinnorna fått hade majoriteten hoppet kvar. Flera uttryckte hopp om nya läkemedel och tilltro till att forskningen skulle komma dem till hjälp.

KOL ISTÄLLET FÖR STÅLTRÅD

• **Edward Azavedo**, radiolog, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, höll en stimulerande presentation med historiska inslag. Den handlade om det han och hans kollega Gunilla Svane varit pionjärer på, nämligen att biopsa små icke palpabla misstänkta brösttumörer. De utvecklade tekniken, från början med en hisklig maskin där patienterna var tvungna att använda stege för att komma upp och lägga sig tillrätta för provtagningen.

De har märkt ut de icke palpabla lesionerna med kol sedan 1979. Denna metod innebär flera fördelar. Kolet är kvar så det är inte bråttom att utföra kirurgin, kolet följer med preparatet så att patologen lätt kan hitta lesionen.

Internationellt använder man oftast en ståltråd för utmärkning av tumör. Ståltrådstekniken medför dock att operationen måste ske ganska omgående. Den hjälper inte heller patologen att hitta den misstänkta tumören. Tråden kan inte heller användas för att markera en tumör där neoadjuvant behandling är aktuell. Kolet har flera fördelar, dessutom är det billigt, det är ett inert material som inte irriterar vävnaderna och det ligger kvar där man lagt det och sprider sig inte i omgivande vävnad. Fördelarna med kol är stora, det torde bara vara en tidsfråga tills det blir den självklara metoden runt om i världen.

• **Brita Arwer**, bröstonkolog, Onkologiska kliniken, Karolinska universitets-



MEDICAL BREAKTHROUGHS MAY COME OUT OF THE LAB. BUT THEY BEGIN IN THE HEART.

For more than 150 years, a very special passion has driven the people of MSD. Our goal is to develop medicines, vaccines, consumer care and animal health innovations that will improve the lives of millions. Still, we know there is much more to be done. And we're doing it, with a long-standing commitment to research and development. We're just as committed to expanding access to healthcare and working with others who share our passion to create a healthier world. Together, we'll meet that challenge. With all our heart.





Henrik Lindman

”Ett halvdant ifyllt kvalitetsregister är inte mycket att ha. Tvärtom, det kan vara kontraproduktivt och riskfyllt att dra slutsatser från ett sådant.”



Leif Bergkvist och Helena Björnström

sjukhuset och **Anders Karlsson**, bröst-radiolog, Capio, S:t Görans sjukhus, Stockholm, rapporterade spännande data från magnetkamerastudien POMB. POMB-studien kom till för att utreda vilken plats magnetkameraundersökning (MR) av bröst skall ha. De första MR-undersökningarna av bröst gjordes i slutet av 70-talet. Enligt europeiska riktlinjer (EUSOMA) föreligger indikationer för MR vid screening av högriskkvinnor, vid cancer med okänt ursprung, vid misstänkt bröstcancerrecidiv, om implantat föreligger, vid utvärdering av neoadjuvant kemoterapi och möjligen också när stadieindelning av en brösttumör är aktuell.

I POMB-studien har 440 patienter inkluderats från december 2007 till mars 2011. Hälften av kvinnorna fick genomgå MR före operation och hos 83 av dessa medförde MR-undersökningen ny information. 52 kvinnor fick på grund av detta göra ett extra ultraljud, 3 fick biopseras med MR-teknik och 44 med hjälp av ultraljud.

För 40 kvinnor ledde MR-undersökningen till ändrad kirurgisk handläggning. 22 fick göra mastektomi i stället för den initialt planerade bröstbevarande kirurgin. Övriga ändringar orsakade av MR-undersökningen var att en kvinna fick neoadjuvant kemoterapi i stället för planerad sektorresektion, 5 kvinnor som

planerats för sentinal node-biopsioperationer fick operationen ändrad till axillkirurgi, en kvinna som skulle genomgå bröstbevarande kirurgi fick genomgå två sektorresektioner i stället, 6 kvinnor fick genomgå kontralateralt ingrepp, 2 kvinnor fick genomgå extra diagnostiska sektorresektioner och en kvinna som var planerad för mastektomi fick i stället starta neoadjuvant kemoterapi.

Föredragshållarna avstod från att tycka till om POMB-studiens resultat borde leda till större användning av MR i utredningen av brösttumörer. Tills vidare är det väl rimligt att hålla sig till de europeiska riktlinjerna.

TUMÖRKARAKTERISTIKA VID ÅTERFALL

• **Linda Lindström** är civilingenjör och forskare på Cancercentrum Karolinska, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm. Hennes presentation om tumörkaraktéristika vid återfall av bröstcancer kändes mycket angelägen. Det är inte längre gångbart att bara förutsätta att tumörbiologin är densamma i ett bröstcancerrecidiv som i primärtumören. Gör man det finns det en risk att patienten får en behandling som inte har förutsättningar att hjälpa. Det föreligger också risk att patienten inte får den behandling som har bäst förutsättningar att hjälpa.

I ett material från England (Thompson et al Breast Cancer Research and

Treatment 2010) där återfallet jämfördes med primärtumören ändrades ER-status hos 14 av 137 patienter, PR-status ändrades hos 34 av 137 och HER2-status ändrades hos 4 av 137. Linda Lindström har gjort en större uppföljning av 1 010 svenska patienter diagnostiserade med lokal- eller fjärrecidiv under tio år mellan 1997–2007.

I detta stora material fann man att en tredjedel av alla bröstcancerpatienters hormonreceptorstatus hade ändrats och i så mycket som 15 procent av fallen hade HER2-status ändrats. Överlevnaden vid återfall påverkas av vilken molekylär subtyp recidivet uppvisar. Sämst är överlevnaden om recidivet är av typen basallike eller HER2-typ.

• **Anna-Karin Falck** skulle själv ha presenterat sin avhandling, "Modern staging in Primary Breast Cancer. Aspects of micrometastatic disease in bone marrow and molecular profiles in lymph node metastases.". Hon kunde dock inte närvara, men vi fick se hennes bilder ändå. I avhandlingen ingår fyra delarbeten. Syftet med hennes avhandling är att bidra till att förbättra riskbedömningen för återfall och öka möjligheterna till att patienter får rätt behandling.

I första delarbetet studerades förekomsten av bröstcancerceller i benmärgen. Fem års uppföljning av det mate-

rialet visade dock ingen försämrad överlevnad för de med spridda tumörceller i benmärgen jämfört med dem utan. I de övriga delarbetena ställdes frågan om biomarköranalys av lymfkörtelmetastaser kan förbättra riskbedömning för återfall och död i bröstcancer.

Ett intressant fynd var att en bröstcancer som är av luminal A-typ kan skifta till en subgruppstyp av sämre prognos i respektive lymfkörtelmetastas. Detta skedde i 16 procent av fallen. Prognosen för bröstcancer försämrades signifikant för de fall där primärtumören är av luminal A typ och där skifte skett till annan subgruppstyp i lymfkörtelmetastas.

INCA-RAPPORT MER LÄTTLÄST

• **Henrik Lindman**, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, sitter i styrgruppen för INCA-registret och varje år på Kicki Waller-symposiet presenterar han valda godbitar ur registret. Rapporten för 2012 har en ny layout i syfte att bli mer lättläst och tillgänglig. Några av förbättringarna som införts är tillkomsten av sammanfattande tabeller med län/center och uppnådda målnivåer.

Varje kvalitetsindikator har ett eget kapitel med beskrivning och målnivåer. Man har infört avslutande faktarutor med tolkningsanvisningar och slutsatser. Varje kvalitetsindikator har två målnivåer. Idéer till ändringarna fick man bland annat från prostatacancerregistret.

Förändringar har också gjorts i syfte att efterlikna de europeiska riktlinjerna (EUSOMA) i den mån detta varit möjligt. Syftet med kvalitetsindikatorer är att mäta och förbättra vården. Det finns 16 kvalitetsindikatorer fördelade på fyra grupper; allmänt, diagnostik, kirurgi och medicinsk behandling.

Evidens graderas i fyra steg, I–IV, och målnivåer graderas i procent. Från rapporten hämtas nu lätt intressant information som till exempel att antalet bröstcancerfall var färre 2012 än 2011 med 8 298 jämfört med 8 465 fall registrerade. Inrapporteringshastighet av data är dock inte optimal. Det tar ett år tills all data har kommit in från diagnos och skillnaden i inrapportering är stor i olika regioner. Andel fall med diagnos klar före operation varierar kraftigt i landet från 76 procent till så högt som 95,7 procent.

Från registret framkommer tyvärr påtagliga skillnader i väntetider i landet. Att det skall gå mer än en månad mellan diagnosbesked och operation som det gör på ett ställe är inte rimligt. INCA-registret för bröstcancer är en oundgänglig hjälp för alla involverade att idka självkritik och sträva efter förbättringar om man halkat efter.

Man kan dock inte nog betona att det måste finnas tid avsatt för ifyllandet av alla uppgifter som skall in i registret. Att fylla i uppgifter om adjuvant bröstcancerbehandling tar sin tid och en stressad kliniker har sällan den tiden och arbetsgivaren har tyvärr inte tillräckligt starka skäl att stötta det mödosamma ifyllandet. Ett halvdant ifyllt kvalitetsregister är inte mycket att ha. Tvärtom, det kan vara kontraproduktivt och riskfyllt att dra slutsatser från ett sådant.

VÄRDEBASERAD VÅRD

• **Jörgen Nordenström**, professor, Institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet, fördjupade sig i ämnet Värdebaserad vård – är vi så bra vi kan bli? Nya Karolinska (NKS) öppnar om drygt två år. Inför öppnandet står vården inför enorma utmaningar och vi måste helt enkelt på alla sätt utnyttja våra resurser bättre om det inte skall bli stor kris i vården.

Som exempel på sådant som måste förbättras nämnde Jörgen Nordenström att 40 procent av vården inte är i samklang med bästa evidens, att 9 procent av ineliggande patienter skadas under sjukhusvistelsen, att 20 procent av alla äldre patienter blir återintagna inom 30 dagar, att 30 procent av sjukvårdsresurserna slösas bort och inte leder till förbättring av hälsan och att kostnadsökningen inom EU ökar med 6 procent från år 2000 (8 procent) till 2020 (14 procent).

Att driva sjukhus är dyrt. Skälen till detta är flera, bland annat att man har suboptimala processer, fel personer gör jobbet (oftast är de överkvalificerade för arbetet). Ett viktigt skäl till att vården blir dyrare än man förväntat sig är de rådande ersättningsystemen som premierar volym snarare än värde. Maciej Zar-emba, en välkänd journalist som skrivit kritiskt om sjukvårdens ersättnings-

tem, har beskrivit problemet: styrsystem, mål och resultattänk urholkar läkaretiken och sänker läkarnas professionella hållning.

Den hjälp vi läkare har för att utvärdera sjukvården är kvalitetsregister och Socialstyrelsens öppna jämförelser. Problem finns med dessa hjälpmedel, registren är delvis inkompleta, täckningsgraden är ojämn, sjukvårdsbegrepp tolkas olika.

Man talar om indikatorer i vården som utfallsmått (medicinsk-funktionell eller patientupplevd kvalitet) och processmått, som bör vara starkt kopplat till slutgiltigt hälsoutfall. Det finns för och nackdelar med bägge måtten.

Processmått kräver inte riskjustering, det är enkelt att ta fram data, det relaterar direkt till verksamheten och det ger feedback. Nackdelar med att använda processmått är att det sällan är uttömmande, det är av litet intresse för patienten och det måste hela tiden uppdateras.

Utfallsmått är oftast viktiga, till exempel död, som är av stort intresse för patienten. Nackdelar är att det kräver riskjustering och stor kohort och att det inte dokumenteras rutinmässigt. Utfallsmått påverkas också av många andra faktorer än kvalitet och det är inte bra för feedback.

Avvikelser från det man kan kalla "best practice" är vanligt förekommande, såväl överanvändning och underanvändning som felanvändning. Variationerna i vården är ibland oerhört stora. Som ett exempel kan man nämna att artroskopi vid knäskada görs på 33–418 /100 000 personer, en skillnad mellan regionerna som inte så lätt låter sig förklaras.

Det förekommer en stor överanvändning av vård, för cancerfall kan uppföljning skilja sig så mycket som 13–79 procent.

Vad kan man då göra för att förbättra och optimera vården. Man kan premiera utfall/värde i stället för produktion, man kan införa nya ersättningsystem, man kan förbättra utfallet genom effektivare processer och bättre följsamhet till "best practice". Ett bättre IT-system är en nödvändighet och sist men inte minst måste personalens engagemang och utbildning sättas i centrum.



A photograph of three surgeons in an operating room, wearing blue scrubs, masks, and hairnets. They are focused on a surgical procedure. The lighting is bright and clinical. The text "Operation bättre" is overlaid in a white, elegant script font.

Operation bättre

*"Sjukdomens progress är mycket långsam
och en uppföljning av prostatacancerdöd
kommer att ta mellan cirka 10 och 15 år."*

än strålning för män med icke-metastaserad prostatacancer

I avsaknad av jämförande studier mellan kirurgi och strålning vid behandling av prostatacancer, med lång uppföljningstid och utfallsmåttet prostatacancerdödlighet, har en grupp från Karolinska universitetssjukhuset genomfört en registerbaserad observationsstudie med en uppföljning på upp till 15 år som visar att operation leder till bättre cancerspecifik överlevnad bland män med icke-metastaserad prostatacancer än vad strålning gör. Här presenteras resultatet av överläkare **Stefan Carlsson**, Urologkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i vårt land. Varje år får omkring 9 000 män prostatacancer. Prostatacancer är den enda stora gruppen tumörer (adenocarcinom) där strålning utan kemoterapi eller kirurgisk resektion rutinmässigt används på patienter hos vilka primär kirurgi är möjlig.

Jämfört med bröstcancer finns få randomiserade kliniska studier om behandlingseffekter vid prostatacancer. Två av de mest citerade studierna kommer från Scandinavien Prostate Cancer Group (SPCG): SPCG4, som nyligen publicerade 18-årsuppföljning och som påvisar överlevnadsfördelar för kirurgi jämfört med ingen behandling, och SPCG7, som påvisar överlevnadsfördelar för strålning i kombination med hormoner jämfört med enbart hormoner.

Dessvärre finns i dag inga resultat från randomiserade kliniska studier som jämför kirurgi med strålbehandling. En sådan randomiserad jämförande studie pågår i England, den så kallade ProtecT-studien, men det kommer att dröja minst tre år innan resultat föreligger.

LÅNG UPPFÖLJNINGSTID

Ett stort problem som uppstår när man önskar jämföra olika behandlingar av prostatacancer, som till exempel kirurgi och strålning, är att sjukdomens progress vanligen är mycket långsam och en uppföljning som avser att analysera utfallsmåttet prostatacancerdöd kommer att ta mellan cirka 10 och 15 år att genomföra, beroende på vilken riskgrupp man studerar. Detta innebär oftast att den forskare som initierat en sådan studie sällan själv under sin aktiva karriär kan skörda resultatet av studien.

Min gissning är att det bland annat är detta som ligger bakom att många forskare som önskat studera olika behandlingars effekt vid prostatacancer har valt att studera en surrogatmarkör i form av biokemiskt återfall, det vill säga huruvida PSA återkommer efter behandlingen eller inte, i stället för att invänta död i prostatacancer.

Det är faktiskt lite förvånande att det finns ett flertal studier, som publicerats i bra tidskrifter, där författarna använder detta utfallsmått för att jämföra behandlingseffekter av strål-

RISKGRUPPSINDELNING AV BMJ-STUDIEN

	Kliniskt tumörstadium	PSA	Gleason-summa/ WHO-grad av biopsi
riskgrupp 1– låg risk	T1–2 N0/Nx M0/Mx	≤10	≤6 or WHO 1
riskgrupp 2 – intermediär		10–20	7 or WHO 2
riskgrupp 3 – hög risk	T3 N0/Nx M0/Mx	20–50	≥8 or WHO 3
riskgrupp 4 – avancerad	T4 N+ M+	>50	

Tabell 1. Patienterna i riskgrupperna 1–3 hade icke-metastaserad sjukdom, medan de i riskgrupp 4 var metastaserande.

ning med kirurgi och där slutsatserna om vilken metod som ger bäst resultat varierar^{1,2}. Det är förvånande därför att det inte går att använda biokemiskt återfall som utfallsmått, då definitionen skiljer sig markant åt mellan kirurgi och strålning.

Definitionen på biokemiskt återfall efter kirurgi är två konsekutiva ökande PSA-värden över 0,2 µg/l. Efter strålning definieras biokemiskt återfall enligt ASTRO och Phoenixkriterier, vilket betyder att PSA får stiga 2,0 µg/l över det lägsta uppmätta värdet (nadir). Enbart det faktum att man använder två olika definitioner är tillräckligt problematiskt för att någon korrekt jämförelse skall kunna göras mellan behandlingseffekter av kirurgi och strålning. Att dessutom mediantiden från biokemiskt återfall till död visat sig vara så lång som 13 år i en kirurgisk serie³ och definitivt inte alla män som får biokemiskt återfall utvecklar klinisk sjukdom, gör jämförelsen ytterligare svårtolkad.

Ett alternativ till prostatacancerdöd som utfallsmått vore att som Zelefsky et al. använda metastaser som utfallsmått⁴. I studien har författaren jämfört operation med intensitetsmodulerad strålbehandling (IMRT) på 81 Gray eller mer på 2 380 patienter med cT1c–T3b-sjukdom och visade att kirurgigruppen hade en betydligt lägre risk för metastaser i intermediär- och högriskgrupperna, men fann ingen skillnad mellan behandlingarna för patienter i lågriskgruppen (total HR för kirurgi jämfört med IMRT 0,35).

KOHORT- OCH REGISTERSTUDIE

Vid Karolinska universitetssjukhuset i Solna har en forskargrupp i samarbete med styrgruppen för NPCR (nationella prostatacancerregistret) genomfört en nationell populationsbaserad kohort- och registerstudie som med prostatacancerdöd som utfallsmått jämfört kirurgi med strålbehandling som primär behandling. Studien publicerades i februariupplagan av BMJ 2014.

Denna studie är baserad på databasen PcBaSe som är uppbyggd av flera olika sammankopplade register, som nationella prostatacancerregistret, det svenska cancerregistret, dödsorsaksregistret och sex andra nationella register. En sådan unik databas vore inte möjligt att skapa om vi inte haft personnummer i Sverige. PcBaSe täcker 98 procent av alla prostatacancerfall i Sverige med diagnos sedan 1998 (räckningen

från 1996 och 1997 är begränsat till vissa regioner) och har så gott som fullständiga uppgifter om diagnosår, ålder, klinisk TNM-stadium, tumörgrad (antingen Gleasonsumma eller WHO-grad av differentiering), serum-PSA vid tidpunkten för diagnos, planerad primär behandling inom sex månader efter diagnos, län, civilstånd, utbildningsnivå, socioekonomisk status och Charlson komorbiditets index (CCI).

Totalt 109 333 män som diagnostiserats mellan 1996 och 2010 identifierades i PcBaSe-databasen. Efter uteslutande av män vars behandling var okänd (n=4788), som hade dött före behandling (n=512), som hade erhållit kirurgisk kastration eller hormonbehandling (n=40 502) eller som fått symptomstyrd behandling som primär behandling (n=29 016) inkluderades övriga vars primära behandlingar var kirurgi eller strålning (n=34 515). Patienterna kategoriserades som lågrisk, intermediär risk, högrisk (grupp 1–3, icke-metastaserad) och metastaserande (grupp 4 – avancerat stadium) (tabell 1).

PROSTATACANCERDÖDLIGHET

Det primära utfallsmåttet var prostatacancerdödlighet. Överlevnadstiden definieras som tiden mellan tidpunkten för diagnos av prostatacancer och datum för dödsfall, emigration eller slutet av uppföljning den 31 december 2010. De strålbehandlade patienterna hade generellt en större andel högrisk, med högre PSA än den opererade gruppen. Patienterna var också äldre och med högre CCI-poäng i genomsnitt. Den strålbehandlade gruppen hade också en större andel låg utbildningsnivå, låg socioekonomisk status och ogifta patienter.

Resultatet av studien visade att bland män i riskgrupp 1–3 (icke-metastaserad prostatacancer) var strålbehandling associerat med en signifikant högre prostatacancerdödlighet jämfört med behandling med kirurgi (HR 3,09; 95% CI 2,69–3,56). Både vid användande av så kallad propensity scorejustering och traditionell justering minskade HR, men resultatet förblev till förmån för kirurgi (HR 1,76; 95% CI 1,49–2,08 respektive HR 1,77; 95% CI 1,49–2,09).

(figur 1). I grupp 4 med metastatisk sjukdom finns ingen skillnad mellan kirurgi och strålning och i dessa grupper har ungefär hälften av alla män dött efter 15 år och över hälften av dem på grund av prostatacancer. Yngre män och de med mindre komorbiditet som har en mer aggressiv prostatacancer hade troligen störst nytta av kirurgi.

ANDRA OBSERVATIONELLA STUDIER

Utöver tidigare nämnda studie av Zelefsky et al⁴ som använt metastaser som utfallsmått, har under de senaste åren ett flertal forskargrupper publicerat data från observationella studier som undersökt behandlingseffekterna av kirurgi och strålning hos män med prostatacancer. Några av dessa är enormt stora som till exempel Abdollah et al som publicerat data från mer än 404 000 män som behandlats vid fler än 1 000 sjukhus i 44 stater i USA.

Resultaten påvisade att patienter som genomgått kirurgi och var yngre än 80 år med lågrisk- och medelrisksjukdom hade bättre prostatacancerspecifik och total överlevnad jämfört med strålbehandlade patienter⁵. Cooperberg et al har analyserat fler än 7 000 män med högrisk prostatacancer i CapSure-databasen och hittade en ungefär fördubblad ökning av den cancerrelaterade dödligheten för strålbehandling jämfört med kirurgi⁶. Det finns under de senaste 10 åren ytterligare observationella studier som stöder att kirurgi ger bättre prostatacancerspecifik överlevnad, men av platsbrist diskuteras dessa inte här.

I BMJ-studien såg man att de allra flesta män med lågrisk prostatacancer inte dog av prostatacancer inom 15 års uppföljning. Den senaste PIVOT-studien som randomiserade 731 män med lokaliserad prostatacancer till radikal prostatektomi eller observation fann ingen nytta av operation hos män med låg risk för sjukdom vid en medianuppföljningstid på 10 år⁷.

I den senaste uppdaterade SPCG4-studien (NEJM 2014) var nyttan av kirurgi med avseende på död i prostatacancer störst hos män yngre än 65 år (relativ risk 0,45) och hos de med intermediär risk (relativ risk 0,38). Emellertid var radi-

kal prostatektomi associerad med en minskad risk för metastaser även bland äldre män (relativ risk 0,68; $p=0,04$)(8). En sammanfattande bedömning från dessa två randomiserade kontrollerade studier tyder på att radikal behandling är mer fördelaktigt hos yngre män och de med intermediär- och högrisktumörer eftersom dessa män löper störst risk att dö i prostatacancer.

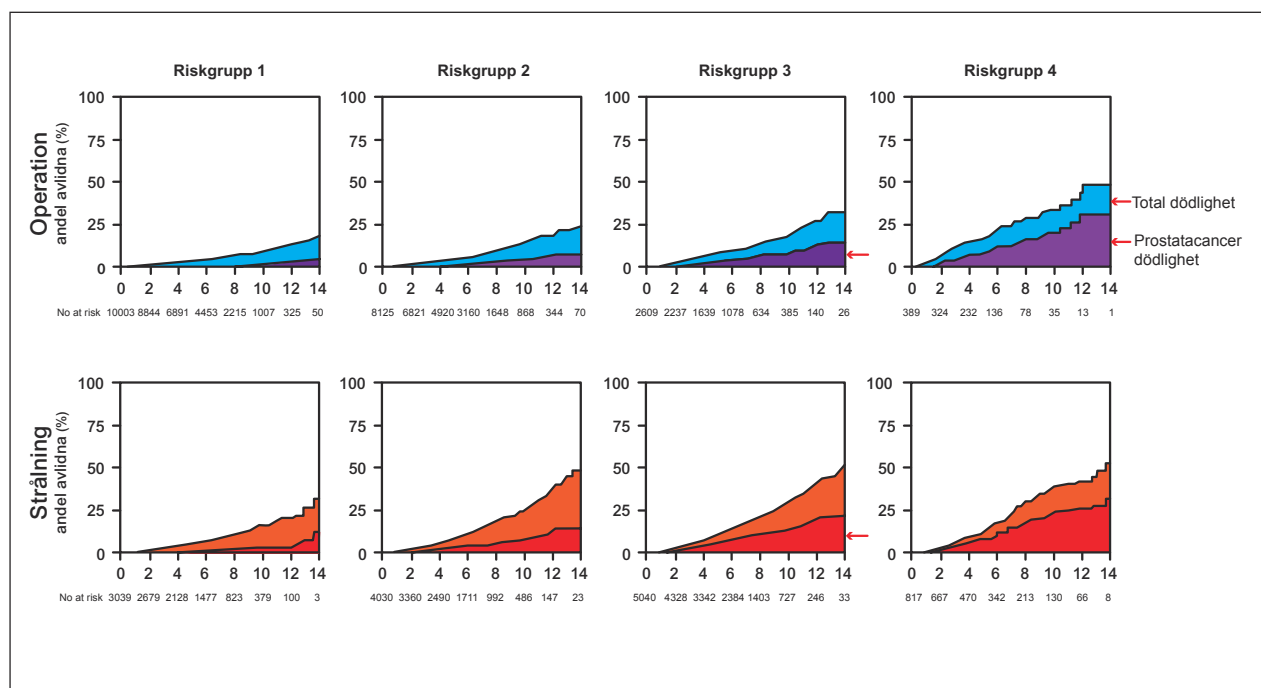
STARKT UNDERLAG I PCBASE

BMJ-studien har ett antal styrkor. Den är baserad på PcBaSe, som är en unik databas som täcker 98 procent av alla prostatacancerfall i Sverige med diagnos sedan 1998 och som innehåller alla viktiga tumörkaraktäristika och information om övrig sjuklighet (CCI). Tillförlitligheten i det svenska dödsorsaksregistret för korrekt tilldelning av dödsorsaken bland patienter med prostatacancer har också visat sig vara hög. Uppföljningstiden var lång, vilket leder till att skillnader i prostatacancerdödlighet tio år efter diagnos och behandling kan studeras.

Dessutom utnyttjades välkända statistiska metoder för att justera för skillnader i fördelningen av kovariater mellan kirurgiska och strålbehandlingsgrupperna. Metoden tar även hänsyn till konkurrerande dödlighet av annan orsak.

Trots användande av bästa tänkbara statistiska justeringsmetoder, där man justerade för diagnosår, ålder, PSA, TNM-stadie, tumörgrad (Gleasonsumma eller WHO-differentieringsgrad), charlson comorbidity index, civilstånd, utbildningsnivå, socioekonomiskt status och bostadslän kan troligen dessa justeringar inte helt eliminera svagheter som finns i observationella studier som till exempel en viss selektionsbias.

PROSTATACANCERDÖDLIGHET I BMJ-STUDIEN



Figur 1. Den kumulativa prostatacancerdödligheten och den totala dödligheten (n=34 515) stratifierad efter behandlingstyp.

Vidare fanns inte information om strålbehandlingsdosering eller -typ tillgänglig, inte heller kirurgisk teknik och därför vet man inte hur jämförbara de utvärderade behandlingarna är med samtida praxis, särskilt med tillkomsten av intensitetsmodulerad strålbehandling, hög dos brachyterapi och robotkirurgi (robotassisterad radikal prostatektomi).

Operationstekniker och strålbehandlingstekniker kommer å andra sidan alltid hela tiden att utvecklas, varför argumentet mot att resultaten inte gäller "dagens teknik" med stor sannolikhet kommer att finnas kvar även i framtiden när resultaten från randomiserade studier mognar. Något som talar emot att "dagens strålteknik" skulle ge ett helt annorlunda utfall är att när resultaten analyserades i tre tidsperioder 96–99, 00–04 och 05–09, stöder inte dessa data ett sådant påstående.

Trots dessa begränsningar och i avsaknad av prospektiva, randomiserade kontrollerade studier, drar denna studie slutsatsen att kirurgi leder till bättre resultat jämfört med strålbehandling, i form av prostatacanceröverlevnad för män med icke-metastaserad prostatacancer.

Två ytterligare faktorer som talar för kirurgi är att strålbehandling av prostatacancer vanligen medför samtidig hormonbehandlingen som ökar risken för diabetes och hjärtkärlsjukdom⁹, och att det finns belägg för att strålbehandling ökar förekomsten av sekundär cancer på längre sikt¹⁰, vilket även Nam et al bekräftat i en nyligen publicerad artikel i *Lancet Oncology*¹¹.

FRAMTIDEN

I denna observationsstudie med en uppföljning på upp till 15 år hos män som behandlats primärt med antingen kirurgi eller strålbehandling visades att operation var associerad med bättre cancerspecifik överlevnad än strålbehandling bland män med icke-metastaserad prostatacancer. Hur kommer då framtiden att se ut? Vi vet säkert att inom en mycket snar framtid kommer en randomiserad kontrollerad studie, SPCG15, att starta som kommer att jämföra kirurgi med strålbehandling av patienter med lokalt avancerad prostatacancer. Denna enormt viktiga studie kommer utöver utfallet dödlighet även att studera livskvalitet efter de olika behandlingarna, vilket kommer att ge oss mycket viktig kunskap av stor betydelse.

Vad som ligger ytterligare i framtiden vet vi inte säkert, men jag har svårt att låta bli att inte spekulera i termer av "debulking-kirurgi", liknande den som finns för till exempel njurcancer?

Ytterligare en spekulering är att vi i framtiden kommer att få se en betydligt mer aggressiv multimodal behandlingsstrategi vid avancerad prostatacancer. Kanske denna multimodala behandling kommer att påminna om den behandling som sedan många år varit standard inom bröstcancervården, med en kombination av kirurgi, strålning, hormoner och cytostatika i olika sekvenser?

STUDIEN PUBLICERAD I BMJ

"Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes." Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Haendler L, Heus I, Olsson M, Carlsson S, Roobol MJ, Steineck G, Wiklund P. *BMJ*. 2014 Feb 26;348:g1502. doi: 10.1136/bmj.g1502

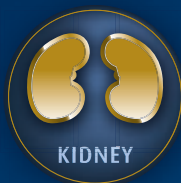
REFERENSER

1. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int*. 2012 Feb;109 Suppl 1:22-9.
2. D'Amico AV1, Whittington R, Malkowicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002 Jul 15;95(2):281-6.
3. Pound CR, Partin AW, Eisenberger et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1591-7.
4. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1508 – 13
5. Abdollah F, Sun M, Thuret R, Jeldres et al. A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988-2006. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):88-95.
6. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM et al. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2010 Nov 15;116(22):5226-34.
7. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer.; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203-13.
8. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10):932-42.
9. Keating NL, O'Malley A, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Oct 3;104(19):1518-23.
10. Bostrom PJ, Soloway MS. Secondary cancer after radiotherapy for prostate cancer: should we be more aware of the risk? *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):973-82. Epub 2007 Jul 10. Review.
11. Nam RK, Cheung P, Herschorn S et al; Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2014;15:223-31.

STEFAN CARLSSON, PROCESSLEDARE PROSTATAACANCER, RCC STOCKHOLM/GOTLAND OCH ÖVERLÄKARE, UROLOGKLINIKEN, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SOLNA, STEFAN.CARLSSON@KI.SE



Ny
indikation!



KIDNEY



LIVER



THYROID



Nu har Nexavar® (sorafenib) tre indikationer:

Avancerad njurcellscancer (juli 2006)

Levercellscancer (oktober 2007)

Differentierad
tyreoideacancer (maj 2014)



Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

 **Nexavar®**
(sorafenib) tabletter

Levercellscancer: Nexavar är avsett för behandling av patienter med levercellscancer.

Njurcellscancer: Nexavar är avsett för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling.

Differentierad tyreoideacancer (DTC): Nexavar är avsett för behandling av patienter med progressiv, lokalt avancerad eller metastaserad, differentierad (papillär/follikulär/Hürthlells) tyreoideacancer, refraktär mot radioaktivt jod.

Nexavar® (sorafenib) 200 mg filmdragerad tablett. Rx. F. Indikationer: Nexavar är avsett för behandling av patienter med levercellscancer och för patienter med njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling. Nexavar är även avsett för behandling av differentierad tyreoideacancer som är refraktär mot behandling med radioaktivt jod. **Biverkningar:** De vanligaste biverkningarna av Nexavar är hand-fot-hudreaktion (palmar-plantar erytrodysestesi), hypertoni, diarré, illamående, kräkningar, obstipation, blödningar, fatigue, smärta, feber, hudutslag, alopeci, viktnedgång, atralgi, infektion, lymfopeni, anorexi, hypofosfatemi och hypokalcemi. De viktigaste allvarliga biverkningarna är myokardiell infarkt/ischemi, gastrointestinal perforation, läkemedelsinducerad hepatit, blödning och hypertensiv kris. **Varningar:** Nexavar kan orsaka QT-intervallförlängning och ska användas med försiktighet hos patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc. Det finns inga data för användning vid gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Vid behandling av tyreoideacancer bör nyttan för den enskilda patienten noggrant bedömas med hänsyn tagen till tumörstorlek, sjukdomssymtom och -progression. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. **Datum för senaste översyn av SPC:** Maj 2014. För prisuppgift samt övrig information se www.fass.se **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel. 08-580 223 00. L.SE.06.2014.1314 Juni 2014



Läkemedelsutvecklingen i världen går från stora industrisponsrade kliniska studier med stora randomiserade populationer mot alltmer individualiserad läkemedelsbehandling på alltmer minskande subpopulationer. Sverige ligger väl till med flera initiativ på området men den nationella samordning av den translationella kliniska läkemedelsforskningen som man börjat titta på bör inte fördröjas ytterligare, skriver här **Bengt Gustavsson**, nordisk medicinchef, Celgene AB. Om vi inte hinner i tid kan skadan ta väldigt lång tid att reparera, med svenska cancerpatienter och svensk cancerforskning som förlorare, skriver han.

Vi står på tröskeln till en lovande men utmanande tid vad gäller utveckling av nya läkemedelssubstanser mot cancersjukdomar. Den biomedicinska forsknings-explosionen har med en närmast exponentiell utveckling försett världen med förbättrade möjligheter till förståelse av underliggande molekylärpatologiska mekanismer och diagnos av maligna sjukdomar i väldigt små och specifika patientpopulationer.

Dessa nya möjligheter gör också att man kan individualisera framtidens läkemedelsbehandling på ett helt annat sätt än vad som tidigare varit möjligt. Redan existerande preparat kan riktas till de patienter som verkligen drar nytta av läkemedlet och nya mediciner kan designas mot en specifik genetisk aberration eller specifika nyckelproteiner i mer pleiotropa signalsystem av vikt för tumören.

oss på stora och randomiserade fas III-studier med hundratal eller tusentals patienter, eller kommer den typen av mer klassisk läkemedelsutveckling att bli för tidskrävande och för kostsam?

I dag kanske utvecklingen av ett nytt läkemedel tar runt 12 år. Kommer detta att kunna genomföras på väldigt sällsynta indikationer eller kommer sådan forskning i praktiken att bli omöjlig att genomföra? Kommer vi att ha råd och tid att bedriva sådan forskning om det i stället skulle ta den dubbla tiden – ett kvarts sekel – att ta fram ett nytt och verkamt preparat mot någon speciell tumörform?

Vi har redan sett under ett flertal år att mindre länder som Sverige tappat i internationell konkurrenskraft vad gäller de industrisponsrade kliniska läkemedelsstudierna. Det är svårt att hävda sig gentemot länder med stor befolkning, lägre

samordning av den translationella **LÄKEMEDELSFORSKNINGEN**

Nya kombinationer av preparat kan efter genetiska analyser och *in vitro*-screeningar av enskilda patienters tumör- och stromaceller bli tänkbara behandlingsalternativ, och med en förändring av vissa sjukdomars naturalförlopp från akut livshotande till kroniska tillstånd kommer diskussionen kring så kallad "minimal residual disease" att alltmer påverka hanteringen av patienter såväl i forskningsstudier som i klinisk rutin.

De nya läkemedlen kan i sig också komma att ställa nya krav på omgivningen. En del kommer att vara mer eller mindre specifika och lättadministrerade småmolekyler, medan andra kommer att vara mer komplexa nukleinsyror, proteiner som monoklonala och chimeriska antikroppar, genterapivektorer av olika slag, stamceller och andra preparat av mer biologisk natur.

Kostnaderna för administrering och uppföljning av individanpassade och kanske mer komplicerade, men också för patienterna mer värdefulla läkemedel kan också komma att se annorlunda ut i framtiden. Det grundarbete som i dag görs för att ta fram strukturer för ordnat införande av nya cancermediciner i Sverige kommer att vara viktigt för hur patienter i framtiden får access till dem.

FRAMTIDEN STÄLLER NYA KRAV

En förväntad framtid med mer eller mindre komplexa nya cancerläkemedel till små och sällsynta patientpopulationer kommer också att ställa andra och helt nya krav på den kliniska läkemedelsutvecklingen av dessa preparat. Kommer vi för registrering av dessa mediciner att kunna förlita

kostnader och ett stort medicinskt behov av nya terapier, men i en framtid där man studerar subpopulationer av subpopulationer kanske det inte ens kommer att räcka med ett stort befolkningsunderlag för att inom realistisk tid kunna genomföra dessa större fas III-studier. Man kanske måste diskutera nya typer av kliniska läkemedelsstudier. Kanske måste de bli mindre och kanske måste man fundera över nya och alternativa effektmått.

Samtidigt skall också sägas att läkemedelsmyndigheter inte alls blundar för den framtid som redan är här. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har under våren offentliggjort ett nytt pilotprojekt för stegvis godkännande ("adaptive licensing") av nya läkemedel, och möjligtvis är detta något som kan komma att användas för att under ordnade former och i samarbete mellan olika aktörer ta fram nya läkemedel till små patientpopulationer.

Detta torde kunna innefatta bland annat en kontinuerlig medicinsk analys och diskussion rörande läkemedlet, analys av olika biomarkörer, "compassionate use"-system för tillhandahållande av medicinen, väl utbyggda system för riskhantering och farmakovigilans, men också realtidsdatabaser för att följa effekt, säkerhet och kanske molekylärpatologiska markörer över tiden i prospektiva register.

På samma vis har man under en rad år diskuterat liknande processer i USA, något som ofta luftats i paneldiskussioner mellan industriföreträdare, den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA, cancerläkare och patientorganisationer på den årligt förekommande amerikanska cancerkongressen, ASCO (American Society of Clinical Oncology).

Stegvis godkännande av nya läkemedel kräver naturligtvis först och främst en god regulatorisk organisation, såväl inom landets regulatoriska myndighet som på regulatorisk EU-nivå och inom de forskande läkemedelsbolagen. Detta kräver också en god och utbyggd struktur inom landets gränser, innefattande såväl landstingen som akademien.

"Om vi inte hinner i tid kan skadan ta väldigt lång tid att reparera, med svenska cancerpatienter och svensk cancerforskning som förlorare."

FRAMTIDENS FORSKNING I SVERIGE

Måhända är det just här vi har vår stora chans inför framtidens forskning kring cancerläkemedel i Sverige. Mycket av den högspecialiserade vården i landet är koncentrerad till universitetssjukhusen där det också finns medicinska universitetsfakulteter med högteknologisk cancerforskning som i många fall håller världsklass. Vi har en nationell cancerstrategi och sex regionala cancercenter (RCC) som tillsammans med landstingen kan samordna cancervården i landet.

I Sverige finns också en god tradition med de olika existerande nationella registren, som till exempel cancerregistret, dödsorsaksregistret, läkemedelsregistret, men även en hel del indikationsspecifika sjukdomsregister. Dessutom har vi en god och väl fungerande organisation för Sveriges biobanker där det varje år sätts in miljontals prover för såväl utredning- och behandlingar som forskning.

Denna struktur för vård och forskning är inte unik för Sverige, men det finns få andra länder som har så pass gynnsamma förutsättningar eftersom det i många fall saknas nationella register och biobanker och eftersom det i många fall finns flera olika typer av vårdgivare som inte nödvändigtvis är samordnade på samma sätt som cancervården är i Sverige.

De fördelar av här nämnda slag som vi har, parat med det faktum att den kliniska läkemedelsutvecklingen inom till exempel onkologi och hematologi ser ut att gå mot en framtid med studier i fas II med integrerade translationella forskningsfrågeställningar, borde kunna sätta ett land som Sverige i en internationellt sett gynnsam sits för framtida klinisk cancerläkemedelsforskning.

Trots dessa uppenbara fördelar nås vi av alarmerande rapporter om ojämlikheter i vården och en nedgång i den kliniska läkemedelsforskningen sedan flera år. Det finns något av en paradox i det faktum att ett land som Sverige med en minskning av antalet anställda i läkemedelsindustrin fortfarande kan hålla sig så pass långt framme i den internationella prekliniska cancerforskningen. Detta kan dock vara en schimär – om intresset för biovetenskapliga utbildningar skulle minska på grund av en minskad arbetsmarknad skulle det naturligtvis få konsekvenser även för grundforskningen på sikt.

MÅNGA ANDRA LÄNDER "RUSTAR"

Tiden är dessutom knapp. Många andra länder "rustar" och bygger upp nationella register och biobanker, samt bygger upp strukturer för nationell och/eller regional samordning av patientprover och hantering av informationen från dessa register, såväl i behandlings- som i forskningssyfte. Det finns flera exempel på strukturer för frivillig genetisk rutinscreening av cancerpatienter där informationen används dels i grundforskningssyfte, dels för att identifiera enskilda patienter till "rätt" klinisk läkemedelsprövning, dels för att utgöra beslutsstöd för läkarens val av terapi till den enskilde patienten.

Det finns goda initiativ även i Sverige inom området. U-CAN i Uppsala/Umeå är ett exempel där man nu drar igång biobanking av patientprover (efter informerat samtycke) vid ett urval av maligna indikationer, och där målet är att få full täckning i dessa båda regioner. Man avser dessutom att följa patienterna i en prospektiv realtidsdatabas som skall kunna ge kompletterande beslutsstöd och kunna länka information in till INCA-databasen. Andra mycket intressanta initiativ är STRATCAN vid Karolinska institutet i Stockholm och Sci-LifeLab som engagerar Karolinska institutet, Stockholms universitet, Kungliga Tekniska Högskolan och Uppsala universitet.

Ett mycket lovande exempel är "Personalized Medicine inom Cancer" med bas på Lunds universitet. Detta initiativ har på kort tid glädjande nog kommit väldigt långt med samordning över landstingsgränser i hela landet och är baserat på ett samarbete mellan SKL, olika landsting, RCC, biobanker, universitetsinstitutioner och läkemedelsföretag inom Läkemedelsindustriföreningen (LIF).

Liknande initiativ som bygger på att flera olika aktörer samarbetar finns i flera andra länder, men väldigt få har förutsättningarna och möjligheterna som de svenska initiativen att byggas upp kring en populationsbas från ett helt land.

Det som hittills har saknats i Sverige har varit en nationell samordning. Förslag och initiativ saknas alltså inte, och vi bör sätta stor tillit till de exempel som nämns i texten. Den dagen vi lyckas samordna på ett nationellt plan kan man säkerligen förvänta sig stort intresse från industrisponsorer. För oss i den forskande läkemedelsindustrin som dagligen propagerar för Sverige och Norden i en intern kompetitiv miljö där flera länder slåss om att få vara med i de kliniska utvecklingsprogrammen av nya läkemedel är detta en mycket viktig fråga. Frågan är dock bara om vi kommer att lyckas med denna samordning innan andra länder har hunnit före.

Man får heller inte glömma att det kanske egentligen är ännu större och multinationella initiativ som krävs, till exempel på EU-nivå, men lyckas vi till en början lokalt kan klinisk läkemedelsforskning säkerligen gå en ny och "translationell" väg till mötes i Sverige. Om vi inte hinner i tid kan skadan ta väldigt lång tid att reparera, med svenska cancerpatienter och svensk cancerforskning som förlorare.

BENGT GUSTAVSSON, NORDISK MEDICINCHEF,
CELGENE AB, BGUSTAVSSON@CELGENE.COM



TREAT TO EXTEND LIFE IN METASTATIC BREAST CANCER

NY INDIKATION

- Halaven® (eribulin) är nu godkänd för behandling av patienter med metastaserande bröstcancer som har progredierat efter åtminstone en kemoterapiregim för avancerad sjukdom.¹
- Tidigare behandling ska ha inkluderat ett antracyklin- och ett taxanpreparat, antingen som adjuvant behandling eller metastasbehandling utom i de fall då patienten inte var lämplig för dessa behandlingar.¹

Halaven® (eribulin). L01XX41, övriga antineoplastiska medel. Rx, EF. Injektionsvätska, lösning. **Indikation:** Halaven är indicerat för behandling av patienter med lokalt framskriden eller metastaserande bröstcancer som har progredierat efter åtminstone en kemoterapiregim för avancerad sjukdom. Tidigare behandling ska ha inkluderat ett antracyklin- och ett taxanpreparat, antingen adjuvant eller vid metastatisk sjukdom, utom i de fall då patienten inte var lämplig för dessa behandlingar.

Dosering: Den rekommenderade dosen av eribulin som lösning färdig för användning är 1,23 mg/m² som ska administreras intravenöst under 2 till 5 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagarscykel. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne samt amning. **Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner:** Kan orsaka biverkningar såsom trötthet och yrsel, vilket kan leda till en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att köra bil eller använda maskiner om de känner sig trötta eller yra. **Styrkor och förpackningar:** 2 ml x 1 injektionsflaska, 0,44 mg/ml. En ml innehåller eribulinmesilat motsvarande 0,44 mg eribulin. Varje injektionsflaska om 2 ml innehåller eribulinmesilat motsvarande 0,88 mg eribulin. Halaven ingår inte i läkemedelsförmånen. För ytterligare information se fass.se. **Datum för översyn av produktresumén:** 06/2014. **Eisai AB**, Svärdvägen 3A, 182 33 Danderyd, Tel. 08-501 01 600, nordic_medinfo@eisai.net, www.eisai.se.

Referens: 1. Halaven® SPC, Juli 2014.



hvc
human health care

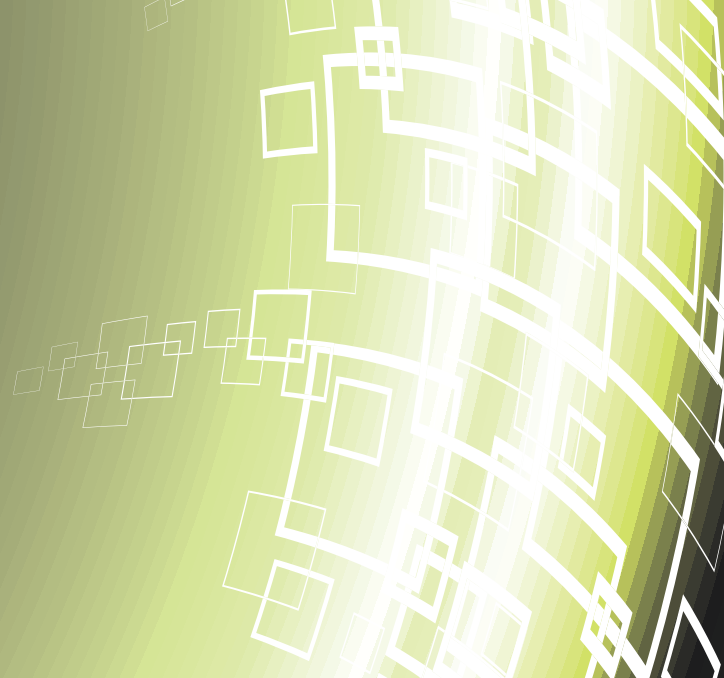
Eisai AB, Svärdvägen 3 A, 182 33 Danderyd
Tel. 08-501 01 600, Fax 08-501 01 699
www.eisai.se

p53

THE 16TH INTERNATIONAL P53

Workshop **Försök** att
återaktivera **muterat** p53





Arnold J. Levine



Sir David Lane

Tumörsuppressorgenen p53 är den mest muterade canceragen hos människan och förmodligen även den mest studerade. När världens främsta experter på området samlades i Stockholm under några dagar i juni var bland annat en dag avsatt för läkemedelsutveckling med p53 som mål. En av strategierna går ut på att återaktivera muterat p53. Här refererar postdoktor **Fredrik Jerhammar**, Karolinska institutet träffen som samlade 400 deltagare.

Ett protein som interagerar med polyomaviruset SV40:s large T antigen identifierades 1979. Det kallades p53, och verkade vara ett onkoprotein som också uppträdde i cancerceller. Först 10 år senare förstod man att p53 i sin normala form är en viktig tumörsuppressor, och att man först hade tittat på den muterade varianten.

35 år efter de första artiklarna om p53 samlar denna enda gen över 400 deltagare i Stockholm för ett dedikerat möte, och frågorna är fortfarande många. Har alla eller bara vissa p53-mutationer betydelse för cancerutveckling eller överlevnad? Vilken roll spelar p53 i tumörens mikromiljö, i stamceller och i samspel med immunologiska faktorer? Och kan vi behandla patienter med p53-målsökande molekyler och öka överlevnaden?

UPPTÄCKARNA INLEDDE

- Ett flertal studier från 1979 talar om detta protein, men ingen av dem kunde förutse den enorma vikten av upptäckten. **Arnold J. Levine** och **Sir David Lane**, som oberoende av varandra upptäckte p53, inleder mötet med varsin föreläsning om deras dagsaktuella forskning som fortfarande gäller funktionen av denna cancergen.

Sir David, som blivit adlad för sina insatser för molekylärbiologisk forskning, inleder med några evolutionära aspekter på p53 och konstaterar att p53-familjen med sina varianter p63 och p73 samt reglerande proteiner MDM2 och MDM4 är intakt i alla ryggradsdjur. Det står också klart att p53 förutom fullängdsproteinet har en mängd olika isoformer, vilket innebär ett komplext biologiskt nätverk¹.

Arnold J. Levine, numera professor på Princeton University, talar inledningsvis kort om utvecklingen av forskningsfältet runt p53, om vilket man kan läsa i Nature Reviews Cancer². Han talar sedan om hur möss som saknar p53 utvecklar lymfom vilka ofta även har fått mutationer i PTEN följt av överuttryck av CDK6 och Cyclin D-familjen. Detta är en sekvens av mutationer och förändringar som liknar kolorektalcancerdrivande genetiska förändringar, där en serie av mutationer i onkgener och tumörsuppressorgener beskrivits sedan länge³.

Det specifika mutationsmönstret skiljer sig mellan tumörtyperna, men p53 har stor betydelse i båda. Nyligen har Levine påvisat att p53 är viktigt för inducering av pluripotenta stamceller och för epigenetik och differentiering i stamceller⁴.

- P53 är muterat i cirka 50 procent av alla tumörer. Mutationsfrekvensen har studerats flitigt under de senaste 20 åren sedan man fick klart för sig att p53 var en viktig tumörsuppressor. Professor **Thierry Soussi** från Karolinska institutet och Institut Curie, Paris har gjort mycket arbete för att kartlägga p53-mutationer i tumörer och cellinjer. I hans senaste publicering kan man läsa hur man på bästa sätt kan analysera p53-mutationer i syfte att detektera och förstå tumörens biologi med avseende på typ av mutation⁵. Ju mer forskarna lär sig om p53:s funktion desto mer kan man också tolka betydelsen av specifika mutationer eller förekomsten av andra p53-relaterade proteiner.



Thierry Soussi



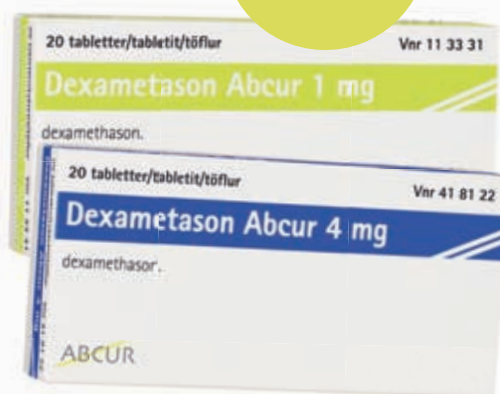
Anne-Lise Börresen-Dale

- Det finns därför fortfarande mycket att studera på patientmaterial, vilket behandlades under en förmiddag på konferensen. Professor **Anne-Lise Börresen-Dale** från Universitetssjukhuset i Oslo pratade om subtyper av bröstcancer och hur de skiljer sig med avseende på p53-mutationer. Hon och hennes kollegor har funnit att 28 procent av alla bröstcancerpatienter har p53-mutationer, vilket har en prognostisk signifikans totalt sett. För subtyperna var p53-mutationer en markör för sämre överlevnad i tumörer klassificerade som luminal B, HER2-positiva och normal-like, men inte i luminal A och basal-like⁶.

"p53:s roll som tumörsuppressor gör att en inaktivering av dess funktion sker på något sätt i nästan alla tumörer."

KEMOTERAPI OCH ILLAMÅENDE. VILKEN STEROID GER DU DIN PATIENT?

NYHET



DEXAMETASON ABCUR

- Den enda glukokortikoidtabletten i Sverige med indikationen "profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt".
- För profylax och terapi av cytostatikainducerad kräkning ges 8 mg oralt dagen före planerad cytostatikabehandling* vilket motsvarar 2 tabletter Dexametason Abcur 4 mg.
- 8 mg dexametason motsvarar 8 mg betametason.

H02AB02 (dexametason) Rx.F Dexametason Abcur ingår i läkemedelsförmånerna med följande begränsning:
Subventioneras endast när andra kortikosteroider inte kan användas. Glukokortikoid. Namn: Dexametason Abcur
 tablett 1 mg, 4 mg. Indikation: Tillstånd där kortikosteroidernas antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekt är önskvärd. Framför allt för intensiv behandling under kortare tid. Hjärnödemed eller ökat intrakraniellt tryck till följd av hjärntumör. Vid behandling av bröstcancer, cancer i äggstockar, prostata eller testiklar när kortikosteroidernas effekt är önskvärd. Profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt. Diagnostiskt test av hypofys och binjurebarkfunktionen. Utsättning: Bör ske successivt efter en längre tids behandling. Hastigt utsättande kan leda till akut binjurebarksinsufficiens. Efter höga doser eller långvarig behandling bör utsättning av kortikosteroider därför endast ske genom nedtrappning av dosen. Produktresuméns senaste översyn 2013-10-07. För fullständig information och pris, se www.fass.se. www.abcur.se

* För fullständig information angående dosering var god se www.fass.se.

ABCUR
 Vi gör nödvändiga läkemedel tillgängliga

- p53 är en transkriptionsfaktor, vilket innebär att den binder direkt till DNA. De flesta mutationer i p53 finns i den DNA-bindande domänen, vilket gör att p53 får sämre förmåga att binda DNA och dess responsgener kan inte uttryckas.

Det har varit känt till vilken DNA-sekvens p53 kan binda, nämligen två likadana sekvenser av 10 nukleotider med ett litet mellanrum på 0 till 13 nukleotider. Det har också varit känt att p53-proteinet binder flera kopior av sig själv för att aktivera gener. På detta möte får vi höra hur denna interaktion sker. Professor **Thorsten Stiewe** från Philipps University, Marburg förklarar hur en p53-molekyl binder till en annan via interaktioner mellan aminosyra 180 och 181⁷. Denna typ av detaljerad information om ett protein är viktig för att förstå dess funktion och för att man ska kunna designa molekyler som kan vidareutvecklas till läkemedel.

P53 SOM TERAPIMÅL

- Det pågår en hel del läkemedelsutveckling med p53 som mål. En hel dag av konferensen var avsatt till detta, från screening av nya kandidater till läkemedel på väg in i kliniska studier. Möjligheten att aktivera normalt p53 i tumörer, och därmed öka cellernas egna försvarsmekanismer, är under lupp⁸. p53:s roll som tumörsuppressorer gör att en inaktivering av dess funktion sker på något sätt i nästan alla tumörer, antingen via mutation som renderar ett inaktivt protein, eller via högre uttryck av reglerande faktorer där MDM2 är den viktigaste.



Thorsten Stiewe



Galina Selivanova

En uppmärksammas substans är Nutlin, vilken hindrar MDM2 att binda till p53. Detta ökar mängden och aktiviteten av p53, och kan leda till minskad celledelning eller celledöd. Professor **Galina Selivanova**, Karolinska institutet, Solna, har varit drivande i framtagningen av RITA, en annan läkemedelskandidat som aktiverar icke muterat p53. I hennes anförande talar hon om RITA och Nutlin och substansernas liknande funktion som hon visar går genom en p53-reglerad transkriptionsfaktor som heter SP1. Påverkan på cellerna verkar också vara kopplat till cellens redox-system, det vill säga förmågan att ta hand om reaktiva molekyler som exempelvis syre.

"35 år av forskning på p53 har lett fram till en djup men inte fullständig förståelse av funktionen av denna gen och dess betydelse för cancerutveckling och patientprognos."

NYHET!

IMNOVID® (pomalidomid) ingår nu i högkostnadsskyddet

Tandvårds- och läkemedelsverket (TLV) har godkänt IMNOVID® för behandling av multipelt myelom som återkommit efter, eller inte svarat på, två tidigare behandlingslinjer som innehållit behandling både med lenalidomid och bortezomib.

Beslutet om att IMNOVID® ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet gäller från och med den 19 juni 2014.

FAKTA

- IMNOVID® är ett särläkemedel och ett nytt behandlingsalternativ i klassen immunomodulerande medel
- IMNOVID®, i kombination med lågdos dexametason, har visats vara fördelaktigt jämfört med högdos dexametason, både med avseende på progressionsfri överlevnad och total överlevnad
- TLV har bedömt att kostnaden är rimlig i förhållande till den medicinska effekten och sjukdomens mycket höga svårighetsgrad

IMNOVID® (pomalidomid), Rx, EF, hårda kapslar, 1, 2, 3, 4 mg. ATC kod: L04AX06. Indikation: IMNOVID i kombination med dexametason är indicerat vid behandling av vuxna patienter med reciderande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen. **Kontraindikationer:** Graviditet. Fertila kvinnor, såvida inte alla villkor för graviditetspreventionsprogrammet har uppfyllts. Manliga patienter som inte kan följa eller uppfylla de erforderliga åtgärderna avseende graviditetsprevention. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Pomalidomid får inte tas under graviditet eftersom en teratogen effekt förväntas. Pomalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en aktiv substans som har teratogena effekter hos människa och orsakar allvarliga, livshotande fosterskador. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Patienter ska övervakas avseende hematologiska biverkningar, i synnerhet neutropeni. Läkare ska observera patienter avseende tecken på blödning, inklusive näsblod, särskilt vid samtidig användning av läkemedel som har konstaterats öka risken för blödning. Kompletta blodstatus ska övervakas vid baslinjen, varje vecka under de första 8 veckorna och därefter varje månad. Patienter som får pomalidomid i kombination med dexametason har utvecklat venösa tromboemboliska händelser och arteriella tromboshändelser. Patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism inklusive tidigare trombos ska övervakas noga. Tumörlyssyndrom kan uppkomma. Patienter som löper störst risk att få tumörlyssyndrom är patienter med hög tumörbörda före behandling. Dessa patienter ska övervakas noga och vederbörliga försiktighetsåtgärder ska vidtas. Nya primära maligniteter har observerats hos patienter som fått pomalidomid. Läkare ska bedöma patienter noga före och under behandling med användning av sedvanlig cancer screening avseende uppkomsten av nya primära maligniteter och sätta in relevant behandling. Yrsel och förvirringstillstånd har rapporterats med pomalidomid. **Biverkningar:** De oftast rapporterade biverkningarna i kliniska studier har varit anemi, neutropeni, trombocytopeni, trötthet, pyrex, perifera ödem, infektioner och infestationer inklusive pneumoni, perifer neuropati, venösa emboliska eller trombotiska händelser. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. Finns i styrkorna 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Produktresumén uppdaterad: 2013-08-27



Celgene AB | Kista Science Tower | Besöksadress: Färögatan 33 | 164 51 Kista
Tel: 08-703 16 00 | E-post: medinfo.se@celgene.com | www.celgene.se



- En annan synbart framgångsrik strategi är att återaktivera muterat p53. Ett flertal läkemedelskandidater syftar till att återge p53 normal struktur och funktion i celler med muterat p53⁹. Ett muterat p53-protein har ofta förlorat sin förmåga att binda till DNA och därmed reglera sina målgener, vilket gör att cellerna förlorar ett viktigt skydd mot olika typer av stress och skador på DNA. Professor **Klas Wiman** har tillsammans med sin forskargrupp och företaget Aprea tagit fram ett läkemedel som heter APR-246. De har visat att denna molekyl kan binda till muterat p53 och därmed återge det dess normala struktur. Denna substans är nu i en intressant fas i kliniska prövningar där den ska testas på ovariecancerpatienter i kombination med karboplatin och doxorubicin.

- Tumörens mikromiljö, det vill säga det faktum att cancer-celler samspelar med omgivande celler, har blivit ett hett forskningsämne sedan några år. Att förstå detta samspel och att inducera immunologisk respons som tillägg till traditionell behandling kan vara ett framgångsrikt recept för ökad överlevnad för patienter. **Michael Resnick** pratade om samspelen mellan p53 och transkriptionsfaktorn NFkB i aktiveringen av immunrespons. NFkB är ofta aktivt i cancerceller och har studerats mycket sedan upptäckten i mitten på 1980-talet. Samspelen med p53 har dock inte kartlagts utförligt tidigare.

Han visar att NFkB och p53 kan jobba tillsammans med att aktivera gener, det vill säga båda binder till promotorer på olika gener för att öka uttrycket. Han visar också hur detta kan påverka det medfödda immunförsvaret via aktivering av Toll-like receptorer och att denna aktivering inte fungerar som den ska i celler som saknar p53¹⁰.

MALET NÄRMAR SIG

35 år av forskning på p53 har lett fram till en djup men inte fullständig förståelse av funktionen av denna gen och dess betydelse för cancerutveckling och patientprognos. Utvecklingen av behandlingar som riktar sig mot p53 har nu nått fram till kliniska prövningar med framtida möjlighet att påverka patienternas överlevnad. Kanske är det därför som denna konferens andas så stor optimism, nu när forskarna ser att deras gemensamma mål närmar sig: att hjälpa patienter till ett längre och bättre liv.

REFERENSER

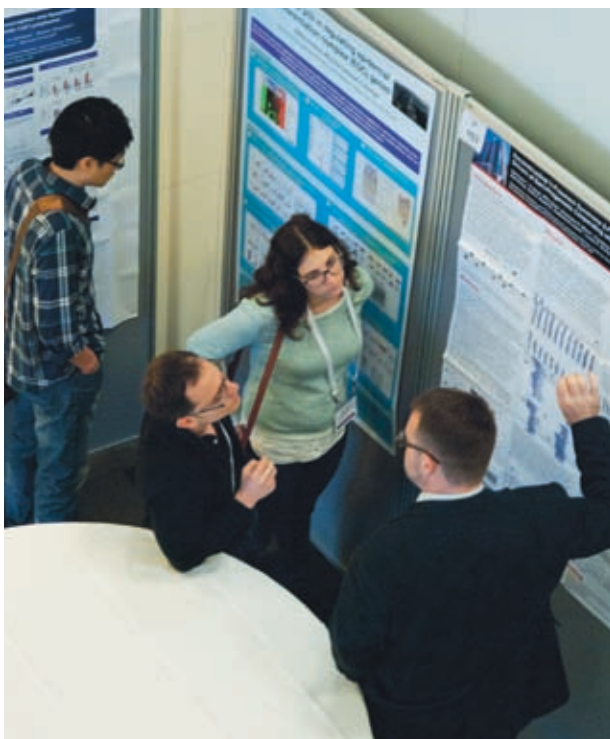
1. Marcel, V., Fernandes, K., Terrier, O., Lane, D. P., and Bourdon, J. C. (2014). Modulation of p53beta and p53gamma expression by regulating the alternative splicing of TP53 gene modifies cellular response. Cell death and differentiation.
2. Levine, A. J., and Oren, M. (2009). The first 30 years of p53: growing ever more complex. Nature reviews Cancer 9, 749-758.
3. Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, S. R., Kern, S. E., Preisinger, A. C., Leppert, M., Nakamura, Y., White, R., Smits, A. M., and Bos, J. L. (1988). Genetic alterations during colorectal-tumor development. The New England journal of medicine 319, 525-532.
4. Yi, L., Lu, C., Hu, W., Sun, Y., and Levine, A. J. (2012). Multiple roles of p53-related pathways in somatic cell reprogramming and stem cell differentiation. Cancer research 72, 5635-5645.



Klas Wiman



Michael Resnick



5. Soussi, T., Leroy, B., and Taschner, P. E. (2014). Recommendations for analyzing and reporting TP53 gene variants in the high-throughput sequencing era. *Human mutation* 35, 766-778.

6. Silwal-Pandit, L., Volla, H. K., Chin, S. F., Rueda, O. M., McKinney, S., Osako, T., Quigley, D. A., Kristensen, V. N., Aparicio, S., Borresen-Dale, A. L., et al. (2014). TP53 Mutation Spectrum in Breast Cancer Is Subtype Specific and Has Distinct Prognostic Relevance. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*.

7. Timofeev, O., Schlereth, K., Wanzel, M., Braun, A., Nieswandt, B., Pagenstecher, A., Rosenwald, A., Elsasser, H. P., and Stiewe, T. (2013). p53 DNA binding cooperativity is essential for apoptosis and tumor suppression in vivo. *Cell reports* 3, 1512-1525.

8. Khoo, K. H., Verma, C. S., and Lane, D. P. (2014). Drugging the p53 pathway: understanding the route to clinical efficacy. *Nature reviews Drug discovery* 13, 217-236.

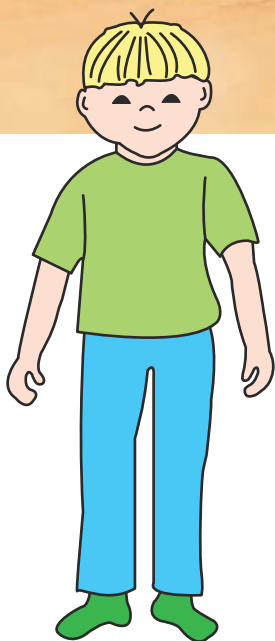
9. Bykov, V. J., and Wiman, K. G. (2014). Mutant p53 reactivation by small molecules makes its way to the clinic. *FEBS letters*.

10. Lowe, J. M., Menendez, D., Bushel, P. R., Shatz, M., Kirk, E. L., Troester, M. A., Garantzotis, S., Fessler, M. B., and Resnick, M. A. (2014). p53 and NF-kappaB coregulate proinflammatory gene responses in human macrophages. *Cancer research* 74, 2182-2192.

FREDRIK JERHAMMAR, POSTDOKTOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, CANCER CENTRUM KAROLINSKA, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA, FREDRIK.JERHAMMAR@KI.SE



FOTO: EMARNDDEENA HAJI CHETE, DOKTORAND, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, SOLNA



I två nya studier om hur syskon påverkas när ett barn i familjen får cancer kommer barnsjuksköterskan **Margaretha Jenholt Nolbris**, Centrum för barns rätt till hälsa, Göteborg, fram till att syskonets vardag förbättras avsevärt genom en planerad kontinuerlig information och dialog. En av studierna beskriver syskons sorger. Den andra handlar om syskons deltagande i ett personcentrerat stöd (PCC), som innebär en kombination av utbildning, lärande och reflektion via digitala metoder. Här presenterar hon sina studier.



ATT VARA SYSKON TILL EN BROR ELLER SYSTER MED CANCER

varma, känsliga och negativa, de kan till och med vara fyllda med rivalitet. Över en livstids är oftast syskonrelationen den längsta relationen som en individ kommer att uppleva.

ALLA I FAMILJEN PÅVERKAS

När ett barn i familjen får en livshotande sjukdom som cancer, påverkas alla medlemmar i familjen och den nya situationen förändrar familjens vardag och liv, inte minst för syskon. Syskonet är oftast oförberett på vad som händer med det sjuka barnet och detta kan medföra att det hamnar i en krissituation¹.

Som närstående till det sjuka barnet kan syskonet också glömmas både av föräldrar och personal. Syskon kan lämnas helt utanför den övriga familjen, utan uppmärksamhet, och lämnas ensam i sina egna känslor och tankar. Det som är en vanlig vardag, kan när som helst ändras och den nya livssituationen kan ställa nya krav och leda till nya hänsynstaganden¹.

Syskonet upplever att det är oinformerat om vad som händer det sjuka barnet och att vare sig läkare eller sjuksköterskor ger det information². Information om prognosen för det sjuka barnet har utelämnats, vilket påverkar syskonet med intensiva känslor och otillfredsställda behov³.

Det kan vara svårt för syskonet att förstå vad som händer och varför just deras bror eller syster blivit sjuk i en cancersjukdom och varför det kan känna, tänka och reagera som det gör.

LAGARNA SOM STYR

Den enda lag som behandlar barns rättigheter är Hälso- och sjukvårdslagen från 2010⁴. Lagen medför att barns rätt som närstående stärks och att personal inom hälso- och sjukvården även ska arbeta utifrån ett barns perspektiv. Dess-

Arligen insjuknar 300 barn med en cancerdiagnos i Sverige och oftast har dessa barn ett eller två syskon. För syskonen orsakar cancersjukdomen en tidsperiod av oro, ensamhet, sorg och frågor. I en syskonrelation kan åldersspannet vara allt från ett syskon som är nyfött till ett vuxet syskon med egen familj. Detta innebär att syskonrelationen kan ha ett oändligt utbud av roller och förhållanden. Relationen syskon emellan kan innehålla känslomässiga band som växlar mellan att vara

”En personcentrerad metod av utbildning, lärande och reflektion via internet och mobil påverkar syskonens förmåga att hantera sitt normala vardagsliv.”

värre utestänger lagen helt syskon under 18 år som närstående till ett barn med en cancersjukdom. Konsekvenser av detta är att närstående syskon blir rättslösa inom hälso- och sjukvården.

Däremot finns det hopp för syskonen att bli sedda, då den nya patientlagen som väntas bli antagen av riksdagen och som är tänkt att träda i kraft den 1 januari 2015, har utökat närståendes delaktighet⁵. I lagen går det att läsa i kapitel 11:

"Som närstående räknas bl.a. patientens vårdnadshavare, egna barn och övriga familj, samt i vidare bemärkelse andra personer som patienter står nära som t.ex. mycket nära vänner".

Övriga styrdokument som ser till syskons bästa är FN:s barnkonvention⁶ och NOBAB standard⁷, som Sveriges regering antog 1998 som underlag för vård av barn på sjukhus. Innehållet i standarden utgår från barnkonventionen (NOBAB, 1990). Även föräldrabalken⁸ kan användas, liksom socialtjänstlagen vid minsta misstanke eller risk att ett barn/syskon kan fara illa⁹.

DE FYRA SORGERNA

Sorg är en känsla som upplevs olika för alla människor, även för syskon, och som är beroende på var i livet man befinner sig¹⁰. Sorg kan upplevas i alla åldrar och i alla kulturer¹¹ och kan för syskon bero på dess mognad och personliga erfarenheter.

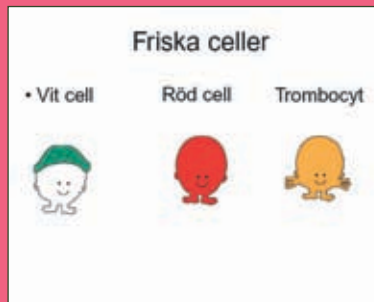
I studien om syskons sorger från 2013 berättade syskon om sin sorg relaterat till sin upplevelse av att ha en bror eller syster med cancer, metoden som användes var öppna intervjuer och 29 syskon i åldrarna 8 till 24 år intervjuades¹. Från intervjuerna framkom fyra sorger som förekommer i denna speciella syskonrelation där ett syskon är sjukt.

Sorg nummer ett innebar att en "försorg" har startas för syskonen. Det var omedelbart efter att det sjuka barnets cancerdiagnos fastställts och meddelats till familjen.

"Just när vi fick diagnosen, kände jag hur jag började sörja och det fanns en chans att min bror inte skulle finnas kvar med mig." (Pojke, 16)

SE HÖRA GÖRA-METODEN

SE Höra Göra är en pedagogisk metod med bilder som är framtagen av Barncancerfonden, Karin Gustafsson och Margaretha Jenholt Nolbris. Metoden används inom barnonkologi och även inom andra områden, från tre års ålder och uppåt. Bilderna förklarar diagnoser, behandling, biverkningar, den friska kroppens celler och organ. Genom de olika bilderna kan familjens olika situationer och relationer tas upp, men också känslor och tankar, liksom reaktioner vid död och sorg. Metoden innebär att genom att SE en bild, som komplement till att bara HÖRA och att även också GÖRA, och genom att syskonet själv arbetar med bilderna blir information till ett lärande och reflektion¹⁶.



"Hon var så trött i början och jag trodde hon skulle dö, ingen medicin hjälpte henne." (Flicka, 10)

Sorg nummer två medförde att syskonet upplevde att det sjuka barnet drabbades av ett förlorat normalt liv både under behandlingstiden och ibland efter den. Det sjuka barnet kunde inte leka som förut eller också medverkade sjukdomen till en kraftig viktuppgång som påverkade det sjuka barnets sociala liv.

"Han kan inte springa, cykla, hoppa på studsmattan eller åka skidor." (Pojke, 8)

"Han blev alltför tjock för att kunna göra något efter operationen." (Flicka, 13)

Sorg nummer tre för syskonet orsakas av känslan av att inte vara viktig och att i familjen känna sig bortglömd, där föräldrarna spenderade all tid med det sjuka barnet.

"Jag kanske också måste få cancer för en dag, för att få uppmärksamhet." (Pojke, 12)

"Nuförtiden har mina föräldrar aldrig tid för mig och mitt barn." (Kvinna, 18)

Sorg nummer fyra drabbar de syskon där det sjuka barnet dör på grund av sin cancersjukdom. Syskonen var inte förberedda på denna situation och de kunde inte heller fly från sina känslor. Sorgen blev till ett syskonband som aldrig upphörde.

"Jag var inte beredd på vad som hände." (Man, 18)

"Trots att hon är borta, vi var och kommer alltid att vara bästa vänner och hon kommer stanna i mitt minne för alltid." (Kvinna, 19)

"Åh, Åh, så många tankar jag har gått igenom sedan hon dog och nästan varje natt ser jag upp till himlen och stjärnorna och tänker att hon är där och jag älskar och saknar henne så mycket." (Pojke, 8)

PERSONCENTRERAD VÅRD MED E-HÄLSA

Studien om syskons upplevelse av att delta i en PCC-metod i form av en kombination av utbildning, lärande och reflektion presenterades 2014¹². En personcentrerad vård kretsar kring patientens eller den närstående egen berättelse och deras vardag i ett partnerskap med vårdpersonal¹³. PCC för syskon med digitala verktyg kunde i denna studie med 14 syskon i åldrarna 9 till 22 år öppna upp för reflekterande kommunikation mellan syskon och sjuksköterska. De digitala verktygen, det vill säga mejl och sms, förbättrar vård och omsorg. När vård och omsorg förbättras med hjälp av e-tjänster beskrivs detta som att en eHälsa är skapad. Denna eHälsa kommer att vara en viktig resurs för sjukvården för att möta framtida utmaningar^{14, 15}. Kriterier för att delta i studien var att det max skulle ha passerat en månad efter diagnos av det cancersjuka barnet.

Syskon som deltog intervjuades före och efter interventionens två delar.

I del 1 utbildades syskon med olika bilder med det pedagogiska utbildningsmaterialet Se Höra Göra om det sjuka barnets behandlingar och biverk-

ningar (se faktaruta). Metoden innebär att genom att SE en bild, som komplement till att HÖRA och att även också GÖRA, genom att syskonet självt arbetar med bilderna, ger denna metod en möjlighet till hjälp för syskonen att förstå och få förklarat för sig komplicerade situationer och att reflektera och bli mer delaktig i det sjuka barnets cancersjukdom¹⁶.

I del två reflekterade syskonen över sin situation i en personlig dagbok, som skrevs via mejl eller via mobiltelefonen. Syskonen kunde då själva bestämma när de ville ställa egna frågor och läsa eller höra sina svar. Att få ha en opartisk person att reflektera med utan att behöva träffa personen är ett stort stöd som syskon verkligen uppskattar. Syskonen var inte heller bortglömda och kunde under en period när brodern eller systern var sjuk ha en tillgänglig person bara för sig själv.

I resultatet framkommer det att en personcentrerad metod av utbildning, lärande och reflektion via internet och mobil påverkar syskonens förmåga att hantera sitt normala vardagsliv. Före deltagande i studien oroade sig syskonen för och tänkte mycket över olika saker som kunde hända med det sjuka barnet. Detta medförde att syskonen hade mardrömmar när de sov och även magont och huvudvärk.

Interventionen hjälpte syskon att bli mer kunniga om det sjuka barnets cancer, vilket leder till en verklighetsskildrande bild om behandling och dess konsekvenser, liksom om framtiden. Syskonens kroppsliga smärtor försvann, de sov numera bättre och kände sig mer glada. Det kunde hända att syskonen kunde bli ledsna över att de hade en sjuk bror eller syster, men det handlade om den egna känslan och inte om någon okunskap.

SAMMANFATTNING

Syskonet behöver i denna nya situation förstå och bli delaktigt i vad som händer det cancersjuka barnet och den övriga familjen. Genom att syskonen får information, hjälp och stöd med att uttrycka och formulera sina behov och önskningsar känner de sig inte glömda, utan sedda. Ett stöd är eHälsa genom att använda en personcentrerad metod via digitala hjälpmedel, som når syskon oavsett var de befinner sig geografiskt eller tid

PRAKTISKA RÅD FÖR ATT GÖRA SYSKON DELAKTIGA

- Ha syskonets perspektiv.
- Låt syskonen vara delaktig i familjesituationen.
- Utbilda och lär syskonen om den sjuka brodern/systerns situation.
- Informera och ominformera kontinuerligt utifrån ålder och mognad.
- Ge syskonen en förberedande information före varje moment i vårdprocessen.
- Låt syskonen vara delaktiga i vården med dess behandlingar och undersökningar.
- Leken är viktig och kanske viktigare nu än någonsin.
- Syskon lägger märke till och känner in saker/skannar av, utan att ett ord har sagts.
- Syskon kan hantera information som kan vara tung att höra.
- Ge syskon syskonstödjare.
- Ge syskon en möjlighet att få skolundervisning när brodern/systern vårdas på sjukhus.
- Använd bilder som stöd information/utbildning/kommunikation/reflektion.
- Använd digitala verktyg (mobil, Skype)

på dygnet. Detta stöd kan hjälpa syskonen att få mer kunskap om det sjuka barnets cancer och bättre förstå dess behandling, biverkningar och prognos.

Även olika sorgereaktioner, som uppkom tidigt och följde med både under och efter avslutad cancerbehandling, kan förebyggas genom att syskonen blir in-



formerade och får prata om sin nya situation. Bland annat genom att använda bilder med den pedagogiska metoden Se Höra Göra om barnets cancersjukdom, familjereaktioner och där syskonets får berätta om sina tankar och känslor. Syskon blir också bekräftade om vilka viktiga personer de är i syskonrelationen och att deras band till det sjuka barnet är ytterst betydelsefullt. För syskon där det sjuka barnet dött på grund av cancer, fanns bandet kvar för alltid.

DE TVÅ STUDIERNAS

Studien om syskons sorg har Margaretha Jenholt Nolbris gjort tillsammans med forskarkollegor vid Sahlgrenska akademien. Studien om syskons deltagande i ett personcentrerat stöd (PCC) har hon gjort tillsammans med Britt Hedman Ahlström vid Höskolan Väst.

REFERENSER

1. Jenholt Nolbris M, Enskär K and Hellström AL. Grief related to the experiences of being the sibling of a child with cancer. *Cancer Nursing*. Epub ahead of print 18 October 2013.
2. Nolbris M, Hellstrom A-L. Siblings' needs and issues when a brother or sister dies of cancer. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2005;22:227-233.
3. Wilkins K, Woodgate RL. A review of qualitative research on the childhood cancer experience from the perspective of siblings: a need to give them a voice. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2005;22:305-319.
4. Hälso- och sjukvårdslag HSL (1982:763). Hämtad 2014-07-04 <https://lagen.nu/1982:763>
5. Sveriges Riksdag Patientlag (regeringens proposition till riksdagen 6 mars 2014, 2013/14:106) Lagförslagen föreslås träda i kraft 1 januari 2015. Hämtad 2014 07 04. https://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Forslag/Propositioner-och-skrivelser/Patientlag_H103106/?html=true
6. Mänskliga rättigheter - Konventionen om barnets rättigheter. Regeringskansliet Utrikesdepartementet, januari 2006.
7. Nordisk standard för barn och ungdomar inom hälso- och sjukvård (NOBAB), 1990.
8. Föräldrabalk (SFS 1994:381) Hämtad 2014-07-04 http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Foraldrabalk-1949381_sfs-1949-381/
9. Socialtjänstlagen (2001:453). Hämtad 2014-07-04 <http://www.notisum.se/rnp/sls/lag/20010453.htm>
10. Bowlby J. A Secure Base: Parent-Child Attachment and Healthy Human Development. New York, NY: Basic Books; 1988.
11. Cowles KV, Rodgers BL. The concept of grief: a foundation for nursing research and practice. *Res Nurs Health*. 1991;14(2):119-27.
12. Jenholt Nolbris M, Hedman Ahlström B. Siblings of children with cancer – their experiences of participating in a person-centered support intervention combining education, learning and reflection: Pre- and post-intervention interviews. *Eur Journal of Oncology Nursing*. Jun;18(3):254-60. doi: 10.1016/j.ejon.2014.01.002. Epub 2014 Feb 6.
13. Ekman I, Swedberg K, Taft C, Lindseth A, Norberg A, Brink E, Carlsson J, Dahlin-Ivanoff S, Johansson I.L, Kjellgren K, Lidén E, Öhlen J, Olsson L.E, Rosén H, Rydmark M, Sunnerhagen K.S. (2011). Person-centred care - Ready for prime time.
14. Kreps G.L, Neuhauser, L. New directions in eHealth communication: opportunities and challenges. *Patient Education and Counseling*. 2010;78, 329-336.
15. Nationell eHälsa, 2010. Hämtad 2014-07-04 <http://www.nationellehalsa.se/nationell-ehalsa>
16. Gustafsson K & Nolbris M. See-Hear-Do Pictures. Teaching About Children's Cancer with Cartoon Tools. Stockholm, Sweden: MediaCuben AB, Barncancerfonden, 2006.

MARGARETHA JENHOLT NOLBRIS, LEG. BARNSJUKSKÖTERSKA FIL.DR., CENTRUM FÖR BARNES RÄTT TILL HÄLSA, DROTNING SILVIAS BARN OCH UNGDOMSSJUKHUS, GÖTEBORG, MARGARETHA.NOLBRIS@VGREGION.SE



HELP CONTAIN THE DANGER IN mCRPC



Verkningsmekanismen hos Xtandi™ (enzalutamid) hämmar den process som leder till sjukdomsprogression vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Genom att verka direkt på androgenreceptorn och hämma signaleringsvägen på tre nivåer inuti tumörcellen leder en behandling med Xtandi till signifikant längre överlevnad och bättre livskvalitet jämfört med placebo. Xtandi är indikerat för patienter med mCRPC efter behandling med docetaxel.¹⁻²



Referenser: 1. Xtandi SPC. 2. Scher H et al. N Engl J Med. 2012;376(13):1187–1197. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Xtandi 40 mg kapslar** (enzalutamid) 160 mg enzalutamid (fyra 40 mg kapslar) dagligen som en peroral engångsdos. *Farmakoterapeutisk grupp: ännu ej tilldelad (ATC-kod: ännu ej tilldelad).* **Indikationer:** för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** risk för krampanfall: försiktighet bör iakttas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampanfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Risken för ett krampanfall efter behandling med en daglig dos av 160 mg enzalutamid. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt. Ej förmån. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är senast uppdaterad 26.09.2013 och baserad på produktresumé daterad 21.06.2013. För ytterligare information, se www.fass.se.
Astellas Pharma AB | Box 21046 | 200 21 Malmö | Telefon 040-650 15 00 | Fax 040-650 15 01 | info.se@astellas.com | www.astellas.se

NYA LÄKEMEDEL PÅ ASCO 2014

Framsteg inom immunterapi



Det stora ASCO-mötet i Chicago i juni bjöd på positiva uppdateringar från en serie immunterapistudier. Ett antal lovande tidiga kombinationsbehandlingar presenterades också. Flera av dessa använde nya angiogenesriktade läkemedel. Makrofager introducerades som potentiella målceller för cancerbehandling. Ett urval av presentationerna inom dessa områden refereras här av professor **Arne Östman**.

Det årliga ASCO-mötet hölls i juni. Från tumörbiologiskt perspektiv är det uppmuntrande att se att framgångsrik läkemedelsutveckling nu sker inom en serie områden som alla har sitt ursprung i experimentell forskning.

Läkemedel riktade mot tillväxtfaktorsignalering i tumörceller är nu mycket etablerade. Antiangiogena läkemedel

finns på plats, och fler är på väg. Immunmodulering har dominerat ASCO de senaste åren, en belöning för flera decenniers studier av tumörimmunologi. Nytt för i år var rapporter med de första makrofagriktade cancerläkemedlen. Den stora variationen mellan tumörer som blivit tydlig av senaste årens stora projekt med DNA-sekvensering möter behandlingsutvecklingen i biomarkörstu-

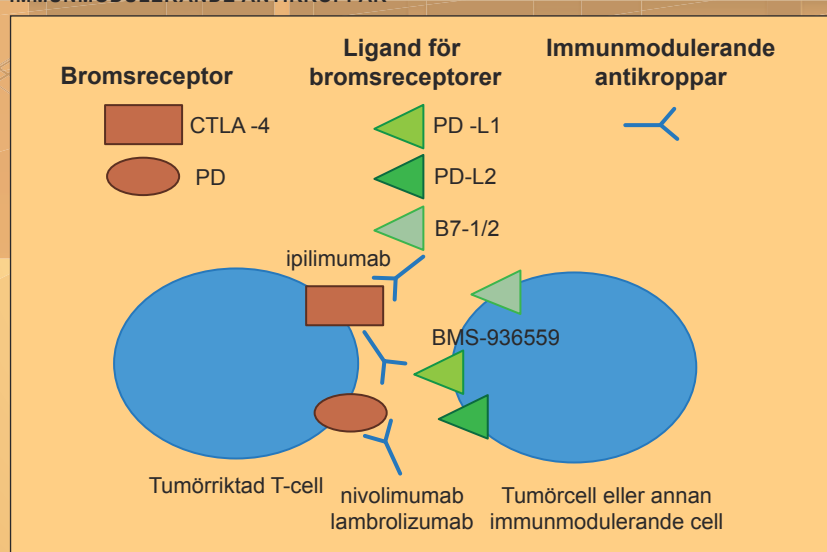
dier som syftar till att optimera matchning av patient och läkemedel.

Ett personligt urval av några av mötets presentationer diskuteras nedan. För mer detaljerad information hänvisas till den öppna och sökbara databasen med mötesabstrakt (<http://meetinglibrary.asco.org/abstracts>).

Från svenskt håll fanns det också skäl att notera och glädjas åt uppmärksamhe-

och kombinationsbehandlingar

IMMUNMODULERANDE ANTIKROPPAR



ten runt det nya prostatacancerläkemedlet alfaradin. Läkemedlet är nu godkänt efter en lång tids utveckling där Sten Nilsson, Radiumhemmet, Karolinska institutet haft en ledande roll^{1,2}.

IMMUNMODULERANDE ANTIKROPPAR

De senaste åren har ASCO dominerats av genombrott inom immunterapibehandlingar av melanom med antikroppar rik-

Figur 1. Schematisk bild av immunmodulerande antikroppar. De nya immunmodulerande antikropparna verkar genom att motverka "immunbromsande" signalering i T-celler som orsakas av olika cellytereceptorer, inklusive CTLA-4 och PD1. Dessa receptorer kontrolleras av cellyteproteiner, som till exempel PD-L1/L2 och B7-1/2, som finns på tumörceller eller andra immunregulatoriska celler. De nya antikropparna är antingen riktade mot de immunhämmande T-cellsreceptorerna eller deras ligander.

tade mot olika immunmodulerande proteiner (figur 1). Till huvudstudierna hör presentationerna av långtidseffekterna av ipilimumab som blockerar den immunhämmande receptorn anti-CTLA³, flera tidiga studier med antikroppar riktade mot signalvägen PD1^{4, 5, 6} och fjolårets stora nyhet: de första resultaten med kombinationsbehandlingar med antikroppar riktade mot CTLA4 och PD1⁷. På årets möte rapporterades uppdateringar inom samtliga dessa områden.

- Två uppmärksamade presentationer (abstrakt 9001, 9002) redovisade uppföljningsdata på monoterapistudier med PD-1-antikroppar i melanom: nivolumab och MK-3475/pembrolizumab. Huvudfynden från de två studierna är sammanfattade i tabell 1 och inkluderar för de båda antikropparna mer än 60 procents ettårsöverlevnad. Pembrolizumab provas även i flera andra tumörtyper. En studie i lungcancer (abstrakt 8007) noterade cirka 30 veckors progressionsfri överlevnad och 26 procent responsfrekvens. En fas III-studie är förberedd med första inkludering av patienter under hösten 2014.

Uppdateringarna från kombinationsstudien med nivolumab och ipilimumab innefattade längre uppföljningsdata och kunde, baserat på en analys av 53 patienter, rapportera 43 procents svarsfrekvens och en anmärkningsvärd tvåårsöverlevnad på 79 procent (abstrakt 9003). Värt att notera är att de goda terapieffekterna åtföljs av krävande biverkningsmönster. Tidiga resultat från bruk av denna kombination i njurcancer rapporterades också (abstrakt 4504). Resultaten var bättre än vad som setts i tidigare monoterapistudier med immunstimulerande antikroppar i njurcancer och en fas III-studie planeras.

En serie presentationer diskuterade också biomarkörer utan att ännu kunna redovisa data färdiga för kliniskt bruk. Flera studier noterade statistiska samband mellan effekter av PD1- eller PD-L1-antikroppar, men andelen "responders" bland PD1-negativa tumörer var i allmänhet alltför hög för att denna markör skulle kunna användas för att exkludera patienter från behandling.

ANTIANGIOGEN BEHANDLING

- Flera presentationer rapporterade om

MONOTERAPISTUDIER MED PD-1-ANTIKROPPAR I MELANOM

	nivolumab	pembrolizumab
Antal patienter	107	411
(ipilimumabbehandlade vs obehandlade)	(107/0)	(190/221)
Svarsfrekvens	32%	34%
Median progressionsfri överlevnad	3,7 månader	5,5 månader ännu ej nådd
Median överlevnad	17,3 månader	(> 24 månader?)
Ettårsöverlevnad	63%	69%
Grad 3-4 biverkningar	5%	12%

Tabell 1. Jämförande sammanställning av resultat med nivolumab och pembrolizumab vid melanom. Tabellen baserad på presentation av J S Weber.

"Förhoppningar har skapats om att blockering av tumörstimulerande makrofager, eller stimulering av antitumoral makrofager, kan utvecklas till nya behandlingsstrategier."

försök att hitta markörer som identifierar undergrupper av patienter med störst nytta av antiangiogen behandling. Större studier inom detta område gällde effekterna av den VEGF-riktade antikroppen bevacizumab i glioblastom och ovarialcancer (abstrakt 2001 och 5009). I både fallen kunde man notera stor skillnad av nyttan av bevacizumab inom undergrupper patienter som definierats genom genexpressionsanalys av tumören.

GBM-studien är baserad på analyser av tumörer från patienter i en tidigare fas III-studie med bevacizumab (AvaGlio). Studien noterade en signifikant positiv effekt av bevacizumab på överlevnad i en av undergrupperna, den proneurala gruppen (abstrakt 2001). En liknande analys av tumörer från ICON7-

studien i ovarialcancer konstaterade störst nytta av bevacizumab i en tidigare identifierad mesenkymal undergrupp av ovarialcancer (abstrakt 5509).

Förhoppningsvis kommer dessa fynd att motivera till nya prospektiva studier som särskilt undersöker nyttan av bevacizumab i dessa tumörundergrupper. Andra studier undersökte möjligheten att använda olika avbildningstekniker för att tidigt identifiera patienter med nytta av anti-VEGF-behandling. Abstrakt 2008 rapporterade om samband mellan nytta av bevacizumab och behandlingsinducerade förändringar i MRI-mönster.

- Antiangiogena läkemedel som hittills godkänts verkar genom blockering av VEGF-systemet. Från tumörbiologistudier är det väl känt att tumörangiogenes drivs av en serie olika faktorer och det är därför motiverat att pröva läkemedel riktade mot andra kärlstimulerande tillväxtfaktorer.

Trebananib är ett läkemedel som blockerar angiopoietin 1 och 2, faktorer som stimulerar kärlbildning genom att aktivera receptorn Tie2. Signifikanta effekter av trebananib på progressionsfri överlevnad har tidigare rapporterats i en randomiserad fas III-studie i ovarialcancer.

På årets möte rapporterades en fas II-studie i bröstcancer där trebananib kombinerats med trastuzumab och paklit-

axel för tidigare obehandlad HER2-positiv metastatisk bröstcancer (abstrakt 502). De tidiga lovande resultaten med trebananib antyder möjlighet att ta denna nya antiangiogena kombinationsbehandling vidare till större studier.

POSITIVA KOMBINATIONSBEHANDLINGAR

Tumörbiologiska studier har sedan lång tid föreslagit nyttan av olika kombinationsbehandlingar med läkemedel med komplementära verkningsmekanismer. De senaste åren har dessa idéer förverkligats i form av nya godkända behandlingar. Kombinationsbehandling med de två olika HER2-riktade antikropparna pertuzumab och trastuzumab är godkänd för bröstcancer och kombination av BRAF- och MEK-hämmare är godkänd för melanom^{8,9}.

- Bland de mest positiva fynden på årets ASCO var en serie lovande fas II-studier med olika typer av kombinationsbehandlingar. Ovan har redan nämnts CTLA4- och PD1-blockerande antikroppar i melanom och njurcancer och HER2/antiangiogenes-kombinationen i bröstcancer.

Andra studier rapporterade om angiogeneshämmare tillsammans med PARP-hämmare eller EGFR-hämmare. Abstrakt 5500 beskrev en randomiserad fas II-studie i ovarialcancer där en kombination med PARP-blockering (olaparib) och angiogeneshämning (cediranib) visade signifikant bättre resultat än enbart PARP-blockering med avseende på progressionsfri överlevnad. I en randomiserad fas II-studie på EGFR-muterad lungcancer fann man liknande tilläggsnytta av angiogenesblockering genom bevacizumab när det användes tillsammans med EGFR-hämmande erlotinib (abstrakt 8005).

- En serie abstrakter väckte också nya förhoppningar för BRAF-muterad kolorektalcancer som tidigare visat sig okänslig för RAF-hämmare. Prekliniska studier har visat goda effekter av en kombination av EGFR- och RAF-hämmare i modeller av RAF-muterad kolorektalcancer¹⁰. Dessa modellbaserade fynd fick preliminärt stöd i mindre studier som alla visade acceptabel toxicitet och tidiga signaler av klinisk effekt när BRAF-hämmare kombinerades med EGFR-blockerande antikroppar som pa-

EGFR-HÄMMARE SOM BLOCKERAR EGFR MED T790M-MUTATIONEN

	Svarsfrekvens		Progressionsfri överlevnad
	T790M-postiva	T790M-negativa	
HM61713	32%	28 %	4,3 månader
CO-1686	58%	?	> 4 månader
AZD 9291	65 %	22 %	> 4 månader

Tabell 2. Jämförande sammanställning av resultat med nya EGFR-hämmare vid EGFR-muterad lungcancer. Tabellen baserad på presentation av T J Lynch.

nitumumab eller cetuximab (abstrakter 3514 –3516).

Ytterligare en typ av kombinationer värd att notera för sitt principiella nyhetsvärde är kombinationen av blockering av cellsignaler (RAF- eller MEK-hämning) och samtidig stimulering av immunsystemet med immunterapi. Abstrakt 2511 rapporterade i detta sammanhang en fas I-studie med immunstimulerande CTLA4-antikropp (ipilimumab) tillsammans med BRAF-hämmaren dabrafenib i BRAF-muterat melanom. Studien fokuserade på biverknings-effekter och etablerade att kombinationen förtjänade att prövas i större studier.

NYA HÄMMARE FÖR LUNGCANCER

Cirka 10 år har gått sedan de första studierna publicerades som visade den starka kopplingen mellan förekomst av EGFR-mutationer och nytta av EGFR-hämmare i lungcancer. Flera fas III-studier har sedan dess genomförts med första generationens EGFR-hämmare (erlotinib och gefitinib) som har visat effekter på progressionsfri överlevnad och etablerat denna behandling.

Framsteg har även gjorts när det gäller förståelse av resistensutveckling som har kunnat utnyttjas för utveckling av nya EGFR-hämmare. En särskild session ägnades åt abstrakt som beskrev de första studierna med tre nya EGFR-hämmare (HM 61713, CO-1686 och AZD 9291) som blockerar EGFR med T790M-mutationen som är en av de vanligare orsakerna till resistens (abstrakter 8009–8011).

Samtliga tre substanser visade effekter i patienter som tidigare utvecklat

okänslighet för EGFR-hämmare. Svarsfrekvenser varierade mellan cirka 30 och 65 procent hos patienter med EGFR T790M-positiva tumörer, medan mindre effekter (10–20 procent svarsfrekvens) observerades i andra EGFR-TKI-behandlade patienter. Studierna var ännu för tidiga för att kunna rapportera mogna uppföljningsdata men med tillgänglig information tycktes effekterna av CO-1686 och AZD 9291 något bättre (tabell 2).

- Sedan något år är fusionsproteinet ALK ett validerat målprotein för behandling med crizotinib av den undergrupp på cirka 5 procent av lungcancerfall som uppvisar en aktiverande translokation av denna tyrosinkinasreceptor. Som med EGFR finns även för detta målprotein nu nya, eventuellt mer effektiva, substanser. Abstrakt 8003 gav en uppdaterad version av en studie med ALK-hämmaren ceritinib (LDK378) som publicerades under våren i NEJM (ref), och som föranlett att detta läkemedel godkänns för ALK-resistenta eller ALK-intoleranta fall av ALK-muterad lungcancer. Studien rapporterade effekter i tidigare crizotinibbehandlade patienter med amplifiering av EML-ALK eller den vanligaste sekundärmutationen (L1196M). Bland crizotinibnaiva fall erhöles 61 procent 12 månaders progressionsfri överlevnad och 66 procent svarsfrekvens.

Den efterföljande diskussionen poängterade de starka effekterna och efterlyste framtida sida-vid-sida-studier med crizotinib och ceritinib. Den höga kostnaden för ceritinib noterades också.

ADJUVANT-STUDIER

De senaste tio åren har sett en uppmunrande och dynamisk utveckling när det gäller nya cancerläkemedel som godkännts för bruk vid metastatisk sjukdom. Vid sidan om detta kan det angående adjuvant behandling noteras att det fortfarande endast är trastuzumab, för HER2-positiv bröstcancer, och imatinib, för GIST, som är godkända. Flera av de nya läkemedlen har prövats i nu avslutade stora fas III-studier av adjuvant behandling, men har funnits sakna påvisbar effekt. Studier med bevacizumab i bröst- och kolorektalcancer hör till de mer uppmärksammade negativa studierna.

- Tyvärr noterades även i år en serie stora adjuvantstudier med negativt utfall, bland annat med sorafenib i levercancer (abstrakt 4006) och med bevacizumab i bröstcancer (abstrakt 500). Den senare var den tredje stora adjuvanta bröstcancerstudien med bevacizumab med negativt resultat.

- Ett undantag från serien av negativa adjuvantstudier rapporterades i en melanomsession där resultat presenterades från en studie som jämförde ipilimumab med placebo för behandling av melanom stadium III efter kirurgi. Studien omfattade 951 patienter och kunde redovisa positiva data med avseende på återfallsfri överlevnad (26,1 månader jämfört med 17,1 månader). Komlicerande data som också redovisades inkluderade fem fall av behandlingsrelaterad död och 52 procent avbruten behandling på grund av biverkningar i ipilimumabgruppen.

- Inom lungcancerområdet rapporterades resultat där erlotinib jämfördes med placebo i en studie i lungcancer stadium IB-IIA efter komplett resektion. Studien inleddes 2006 och rekryterade även patienter utan EGFR-mutationer. Studien var negativ med avseende på sitt primära effektmått sjukdomsfri överlevnad (DFS) i den totala studiepopulationen. Anmärkningsvärt var dock att de i en separat analys av fallen med EGFR-mutationer (n=161) noterade att erlotinib-behandlade uppvisade en ökning av medianöverlevnad med 18 månader

(28,5 jämfört med 46,4 månader). Ytterligare preliminärt stöd för nytta av erlotinib för adjuvant behandling av EGFR-muterad lungcancer gavs i abstrakt 2014 som i en enarmad studie rapporterade 89 procent tvåårsöverlevnad.

Förhoppningsvis kan randomiserade studier, som redan vid planeringen begränsat rekryteringen till EGFR-muterade fall bekräfta dessa lovande men preliminära fynd.

MAKROFAGBLOCKERANDE LÄKEMEDEL

Inom tumörbiologin är studier av makrofagers effekter på tumörväxt nu ett etablerat område. Studier i olika tumörmodeller har visat på förekomst av funktionellt skilda undergrupper av makrofager som antingen kan stimulera eller förhindra tumörväxt genom att påverka de maligna cellerna, tumörkärnen eller andra immunceller. Analyser av större serier av tumörer har även visat att karakterisering av mängd och typ av makrofager som finns i tumörer kan ge prognostisk information. Förhoppningar har därför skapats om att blockering av tumörstimulerande makrofager, eller stimulering av antitumorala makrofager, kan utvecklas till nya behandlingsstrategier.

- Den bäst karakteriserade tillväxtfaktorn som reglerar makrofager är CSF1 som verkar genom att aktivera CSF1-receptorn som är en tyrosinkinaserceptor. På årets ASCO-möte publicerades några av de första studierna med läkemedel som blockerar denna receptor.

Två studier redovisade effekter av CSF1R-blockering i "pigmented villonodular synovitis" (PVNS), en form av "giant cell tumor", som kännetecknas av en translokation som leder till överproduktion av CSF1 och stor makrofaginfiltrering i tumören. Abstrakt 10503 redovisade kraftiga effekter av en ny tyrosinkinashämmare, PLX3397, effektiv mot CSF1-receptorn. Den andra PVNS-studien (abstrakt 10504) beskrev en ny CSF1R-blockerande antikropp som gav minskning av tumörstorlek i tio fall av tio. En tidigare version av denna rapport finns också publicerad i Cancer Cell¹¹.

Förhoppningsvis kommer dessa tidiga "proof-of-concept"-studier att följas av fler studier där effekten av makrofagblockering kan prövas i vanligare tumörtyper.

REFERENSER

1. Sartor, O., et al., Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(7): p. 738-46.
2. Nilsson, S., et al., Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol*, 2007. 8(7): p. 587-94.
3. Hodi, F.S., et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010. 363(8): p. 711-23.
4. Brahmer, J.R., et al., Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(26): p. 2455-65.
5. Hamid, O., et al., Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*, 2013. 369(2): p. 134-44.
6. Topalian, S.L., et al., Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(26): p. 2443-54.
7. Wolchok, J.D., et al., Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2013. 369(2): p. 122-33.
8. Flaherty, K.T., et al., Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*, 2012. 367(18): p. 1694-703.
9. Baselga, J., et al., Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(2): p. 109-19.
10. Prahallad, A., et al., Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*, 2012. 483(7387): p. 100-3.
11. Ries, C.H., et al., Targeting Tumor-Associated Macrophages with Anti-CSF-1R Antibody Reveals a Strategy for Cancer Therapy. *Cancer Cell*, 2014. 25(6): p. 846-59.



Ny indikation

The next proven step in mCRC and GIST

STIVARGA är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- metastaserande kolorektal cancer (CRC) som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, en anti-VEGF-behandling och en anti-EGFR-behandling.¹
- inoperabel eller metastaserande gastrointestinala stromatumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib.¹

Stivarga (regorafenib) 40 mg filmdragerad tablett. **Rx. Indikationer:** Stivarga är indicerat för behandling av vuxna patienter med: - metastaserad kolorektal cancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för, tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, anti-VEGF-behandling, och en anti-EGFR-behandling. - icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib. **Varning och försiktighet:** Hand-fot-hudreaktion, fatigue, illamående, diarré och hypertoni är de vanligaste biverkningarna med Stivarga. Allvarliga biverkningar av Stivarga är blödningar, leverpåverkan, gastrointestinal perforation, myokardisemi- och infarkt. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05 **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Läs produktresumén för fullständig information. **Pris:** Stivarga ingår ej i läkemedelsförmånen. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tfn 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** juli 2014. För övrig information se www.fass.se

☑ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

L.SE.08.2014.1350

Referens:

1. STIVARGA Produktresumé, Bayer Healthcare 2014.



Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

Stivarga®
(regorafenib) tablets

EXTENDING TREATMENT IN mCRC AND GIST

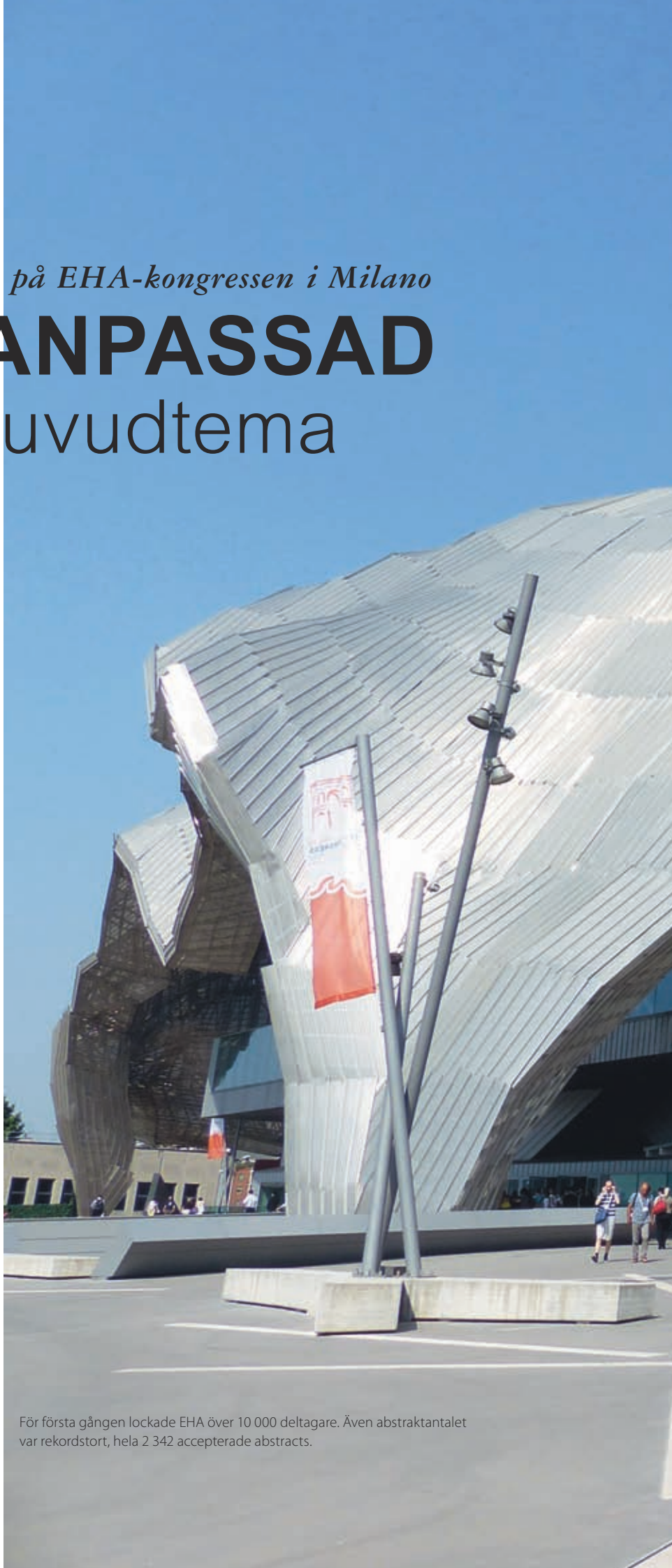
Rekordmånga deltagare på EHA-kongressen i Milano

INDIVIDANPASSAD medicin huvudtema

Individanpassad medicin var huvudtemat för det 19:e mötet för EHA (European Hematology Association) som i år hölls i Milano den 12-15 juni. Kongressen samlade för första gången mer än tio tusen deltagare, närmare bestämt 10 817. Även abstraktantalet var rekordstort, 2 342 accepterade. Studier med flera nya lovande läkemedelssubstanser presenterades, bland annat mot akut lymfatisk leukemi (ALL), kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och myelom. Ett symposium handlade om vilken betydelse som radioaktiv strålning har för uppkomsten av leukemier.

Att all modern medicinsk verksamhet bör vara individanpassad kan tyckas självklart, men genom att välja temat "Personalized medicine" ville EHA-ledningen fokusera på de möjligheter och problem som de nya specifika behandlingsmetoderna skapar.

– Vi får allt fler riktade läkemedel och immunterapeutiska metoder mot hematologiska sjukdomar, och den snabba utvecklingen inom bland annat genteknologin påskyndar denna utveckling, säger EHA:s president **Christine Chomienne**, professor och chef för Cell Biology Department, Hospital Saint Louis i Paris. Detta är förstås huvudsakligen till gagn



För första gången lockade EHA över 10 000 deltagare. Även abstraktantalet var rekordstort, hela 2 342 accepterade abstracts.



EHA:s president Christine Chomienne, Hospital Saint Louis i Paris, anser att vi måste diskutera hur kostnaderna för de allt effektivare men också dyrare läkemedlen mot hematologiska sjukdomar ska finansieras.

för patienterna, men de nya behandlingsmetoderna är oftast betydligt dyrare än traditionella läkemedel och kan leda till att klyftorna mellan olika patientgrupper ökar, både inom och mellan olika länder. Därför bör vi bland annat analysera hur kostnadseffektiva de nya läkemedlen är och diskutera vilka som ska bära kostnaderna för dem.

NY FORM AV IMMUNTERAPI MOT ALL

På det senaste ASH-mötet i New Orleans i december 2013 presenterades spektakulära framgångar med immunterapi med genetiskt modifierade CTL019-celler mot refraktära former av KLL och ALL samt vissa lymfom. Genförändringen gör att T-cellernas naturliga bromsar för att gå till attack stängs av så att de effektivt angriper maligna och friska CD19-positiva B-celler. CTL019-cellerna har också förmåga att föröka sig in vivo.

På EHA-mötet i Milano presenterades en ny form av immunterapi som också går ut på att stimulera T-cellerna att attackera CD19-positiva celler vid B-cells-ALL. Behandlingen sker med den bispecifika antikroppen blinatumomab, som binder dels till ytmarkören CD19 på leukemicellerna, dels till CD3 på T-cellerna.

– CD19 uttrycks på så gott som alla maligna och normala B-celler. Blinatumomab har designats så att den attraherar och omdirigerar T-cellerna till att angripa och döda de CD19-positiva cellerna, säger dr Nicola Gökbüget, chef vid Study Center, University Hospital, Department of Medicine II, Frankfurt, Tyskland. En tidigare mindre studie har visat att antikroppen har antileukemisk effekt vid ALL. I den här stora multicenter-fas 2-studien ville vi utvärdera blina-

Nicola Gökbüget, University Hospital i Frankfurt, rapporterar lovande resultat med den bispecifika antikroppen blinatumomab till vuxna patienter med B-ALL som svarat dåligt på eller fått återfall efter tidigare behandlingar.



tumomabs effekter och toxicitet som monoterapi för vuxna patienter med behandlingsresistent ALL eller som fått återfall i sjukdomen. Målet var att uppnå komplett remission/cytologisk respons, CR, då inga leukemiceller mikroskopiskt kan detekteras i benmärgen eller någon annanstans i kroppen.

I studien ingick 189 patienter mellan 18 och 79 år, medianålder 39 år. Alla hade Ph-negativ relapsed/refractory B-cells ALL (r/r ALL) med ofördelaktig prognos. Studien inkluderade patienter som inte hade uppnått remission efter den första cytotostatikakuren, sådana som hade fått återfall inom ett år efter den första remissionen eller efter allogen stamcellstransplantation, samt patienter som fått två eller flera återfall.

Blinatumomab gavs som kontinuerlig intravenös infusion, där varje cykel bestod av fyra veckors behandling och två veckors uppehåll. Under den första cykeln infunderades 9 mikrogram blinatumomab per dygn under vecka 1, därefter 28 mikrogram per dygn. Sistnämnda dos gavs sedan hela tiden under de följande cyklerna. Patienterna fick mellan en och fem behandlingscykler, medianantal två.

– Resultaten var mycket goda, hela 43 procent av patienterna uppnådde komplett remission efter den första eller andra behandlingscykeln, berättar Nicola Gökbüget. Bland de patienter som tidigare hade genomgått stamcellstransplantation var remissionsfrekvensen 45 procent. Under uppföljningstiden var den återfallsfria medianöverlevnaden 5,9 månader, variation mellan 4,8 och 8,3 månader. De mest framträdande biverkningarna var feber, huvudvärk och neutropeni associerat med feber.

– Den här fas 2-studien visar att blinatumomab som monoterapi har god antileukemisk effekt hos vuxna patienter med r/r-ALL som svarat dåligt på eller fått återfall efter tidigare behandlingar, summerar Nicola Gökbüget.

Vilka för- och nackdelar har denna form av immunterapi jämfört med behandling med CTL019-celler som också bygger på att stimulera T-cellerna till att attackera CD19-positiva B-celler?

– Den här antikroppsbehandlingen är mindre komplicerad och kan användas i



I år stod Milano som värd för det 19:e mötet för EHA, European Hematology Association, som samlade rekordmånga deltagare.

stor skala, medan CTL019-tekniken än så länge är begränsad till ett fåtal patienter, svarar Nicola Gökbüget. Men behandling med CTL019-celler har fördelen att de modifierade T-cellerna förökar sig inne i patienten och därmed fungerar som "seriemördarceller". Det är mycket effektivt men det kan också göra att behandlingen blir mer svårstyrd än när man kontinuerligt infunderar en viss dos antikroppar.

I en kompletterande studie undersökte Nicola Gökbüget och hennes medarbetare med hjälp av ett centralt laboratorium hur mikroskopisk komplett remission/cytologisk respons, CR, korrelerade med frånvaro av minimal kvarvarande sjukdom, MRD (minimal residual disease). I studien ingick de 81 patienter (43 procent av samtliga) som efter monoterapi med antikroppen blinatumomab uppnådde CR, det vill säga där man med mikroskopi inte kunde påvisa maligna celler efter behandlingen. Med mikroskopi kan man upptäcka en andel leukemiceller ned till cirka fem procent (gräns för CR), medan den betydligt känsligare PCR-baserade tekniken kan detektera mindre än 0,01 procent, det vill säga färre än en leukemicell per 10 000 celler (gräns för MRD).

– I vår studie kunde vi visa att 82 procent av patienterna med CR inte heller hade någon kvarvarande MRD, säger

Nicola Gökbüget. Vi vet sedan tidigare att patienter som uppnår CR och dessutom inte har påvisbar MRD efter första linjens behandling mot ALL har bättre prognos än de som bara uppnår mikroskopisk CR. Vi ska nu analysera om detta även gäller patienter med relapsed/refractory ALL som får flera olika behandlingar. Vi försöker också utvärdera om PCR-baserad detektion för att fastställa MRD är överlägset konventionell CR-mikroskopi för att bedöma patienternas prognos.

FORTSATTA BEHANDLINGSFRAMGÅNGAR MOT KLL

På senare år har det utvecklats flera nya riktade läkemedel mot kronisk lymfatisk leukemi, KLL, och på EHA-mötet i Milano rapporterades om fortsatta behandlingsframgångar mot sjukdomen. Läkemedlet ibrutinib, som ges oralt och doseras en gång per dag, hämmar enzymet Bruton's tyrosinkinase (BTK), som är centralt för B-cellers receptorsignalering och för aktiveringen av maligna B-celler. Ibrutinib har i ett flertal studier visat sig effektivt mot flera B-cells maligniteter, bland annat refraktär KLL och ABC DLBCL (aktiverade B-cellslika diffusa storcelliga B-cellslymfom). Ibrutinib har i USA redan godkänts för vissa indikationer och väntas även bli registrerat i Europa under detta år.

Peter Hillman, St James's Institute of Oncology i Leeds, redogör för en studie som visar att ibrutinib är överlägset ofatumumab bland patienter som fått återfall eller har refraktära former av KLL eller SLL.

I en randomiserad fas 3-studie, RESONATE Study, jämfördes monoterapi med ibrutinib med en etablerad monoterapi, anti-CD20-antikroppen ofatumumab, till patienter som fått återfall eller hade refraktära former av KLL eller SLL (småcelligt lymfatiskt lymfom).

– Idag är behandlingsmöjligheterna begränsade för de patienter med KLL och SLL som efter den initiala cytostatikaterapi endast uppnår en kort tids remission, säger professor **Peter Hillman**, The Leeds Teaching Hospitals, St James's Institute of Oncology, Leeds, England. Det gäller speciellt för de som är äldre än 65 år och för de som har den ogynnsamma genförändringen 17p-deletion, 17p13.1. Det finns därför stort behov av nya läkemedel som förlänger överlevnaden hos dessa svårbehandlade patienter.

I studien ingick totalt 391 patienter med relapsed/refractory KLL eller SLL. Hälften randomiserades till behandling med ibrutinib oralt (420 mg dagligen) och hälften till ofatumumab intravenöst (initialdos 300 mg, följt av totalt elva doser á 2000 mg). Efter en medianuppföljningstid på 9,4 månader gjordes interimsanalyserna. Den statistiska jämförelsen försvårades av att hela 57 patienter, på grund av sjukdomsprogression och enligt datakommitténs rekommendationer, då hade korsats över från ofatumumab till ibrutinib.

– Resultaten visade dock klart att ibrutinib var överlägset ofatumumab, kommenterar Peter Hillman. Responsfrekvensen för ibrutinib-patienterna var 63 procent men endast 4 procent för ofatumumab-patienterna. Risken för sjukdomsprogression under uppföljningstiden var 78 procent lägre och risken att avlida 56 procent lägre för ibrutinib-gruppen jämfört med ofatumumab-gruppen.

– Ibrutinib hade god effekt även hos patienter med 17 p-deletion och de vars sjukdom var refraktär mot purinanaloger. Läkemedlet tolererades också väl, biverkningarna var som regel hanterliga,



och vid tiden för analys stod fortfarande 86,4 procent av patienterna på ibrutinib. Som helhet bekräftar vår studie att ibrutinib är en effektiv och säker monoterapi för KLL- och SLL-patienter, summerar Peter Hillman.

Professor **John Seymour**, Department of Hematology, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australien, rapporterade om ytterligare ett selektivt oralt läkemedel mot KLL, nämligen ABT-199. Vid KLL överuttrycks proteinet Bcl-2 och det bidrar till att leukemiacellerna inte genomgår normal programmerad celldöd, apoptos. ABT-199-molekylen binder till Bcl-2 och hämmar dess aktivitet, vilket gör att apoptos induceras i KLL-cellerna. För närvarande pågår ett flertal fas 1-, 2- och 3-studier där ABT-199 ges som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel mot KLL.

John Seymour presenterade en fas 1-studie där ABT-199 gavs till 105 patienter med högrisk-KLL (relapsed/refractory, r/r KLL). Den dagliga orala dosen trappades upp från 20 mg den första

veckan till 400 mg den femte veckan. Dosen 400 mg anses för närvarande vara lämpligast, men någon maximalt tolererad dos (MTD) har inte definierats.

– Resultaten visar hittills att ABT-199 har remarkabel effekt bland patienter med r/r KLL, säger John Seymour. Den totala responsfrekvensen i denna svårbehandlade grupp var 77 procent och 23 procent uppnådde komplett remission och frånvaro av MRD, minimal residual disease. Effekten var lika god hos KLL-patienter med särskilt hög risk, till exempel de med 17 p-deletion och de vars sjukdom var resistent mot fludarabine. Den progressionsfria överlevnaden efter 24 månaders uppföljningstid är för hela gruppen 59 procent.

Har man prövat att kombinera ABT-199 med ibrutinib till patienter med högrisk-KLL?

– Nej, men den kombinationen har visat sig effektiv i prekliniska försök, och vi hoppas komma igång med humanstudier



Enligt John Seymour, Peter MacCallum Cancer Centre i Melbourne, har den nya substansen ABT-199 mycket god effekt mot högrisk-KLL, och nu planeras bland annat studier där ABT-199 kombineras med ibrutinib.

senare i år, de har försenats av komplicerade förhandlingar mellan de olika läkemedelsföretagen, svarar John Seymour. För närvarande pågår bland annat en fas 3-studie där kombinationen ABT-199/rituximab jämförs med kombinationen bendamustine/rituximab mot r/r KLL.

FÖRBÄTTRAD BEHANDLING MOT ÅTERFALL I MYELOM

Tidigare fas 1- och fas 2-studier har visat att tillägg av substansen panobinostat till kombinationen bortezomib/dexametason ger positiva effekter vid återfall i myelom och refraktära former av sjukdomen (r/r myelom, relapsed/refractory myeloma). Panobinostat är en oral så kallad pan-DAC-hämmare som inhiberar deacetylaser av klass I, II och IV. Läkemedlet hämmar bland annat angiogenes och befrämjar apoptos.

På EHA-mötet presenterades resultaten av en stor randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie där kombinationen panobinostat/bortezomib/dexametason, PAN+BTZ+Dex,

jämfördes med kombinationen placebo/bortezomib/dexametason, Pbo+BTZ+Dex, till patienter med r/r myelom som tidigare fått mellan en och tre standardbehandlingar utan önskat resultat. Denna multicenter-studie, PANORAMA-1 (PANobinostat ORal in Multiple Myeloma), omfattar totalt 768 patienter, varav 387 fick PAN+BTZ+Dex och 381 Pbo+BTZ+Dex. Patienternas medianålder var 63 år (28-84 år).

Under de två första veckorna fick patienterna panobinostat 20 mg eller placebo oralt tre gånger per vecka plus bortezomib intravenöst (1,3 mg/m²) dag 1, 4, 8 och 11 samt dexametason 20 mg oralt samtidigt med och efter bortezomib i behandlingsfasen. Initialt gavs åtta behandlingar i treveckorscykler. De patienter som svarade tillfredsställande kunde gå vidare till en andra behandlingsomgång, då behölls samma dos av panobinostat men bortezomib och dexametason gavs med längre intervall.

– Resultaten visar att tillägg av panobinostat gav uppenbara fördelar jäm-

fört med placebo, säger professor **Jesus San-Miguel**, chef för Clinical and Translational Medicine, Universidad de Navarra, Pamplona, Spanien. Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 12,0 månader i PAN+BTZ+Dex-gruppen jämfört med 8,1 månader i Pbo+BTZ+Dex-gruppen. Total responsfrekvens (ORR) var 61 procent bland de som fick tillägg med panobinostat jämfört med 55 procent hos de som istället fick placebo.

Även den andel som uppnådde komplett eller nära komplett respons var högre för dem som fick panobinostat än för dem som fick placebo, 27,6 procent respektive 15,7 procent. Bland de som uppnådde komplett eller nära komplett respons var den progressionsfria överlevnaden 19,4 månader för PAN+BTZ+Dex-patienterna, jämfört med 15,2 månader för Pbo+BTZ+Dex-patienterna. Total överlevnad (OS) har ännu inte utvärderats men sådana data kommer att presenteras längre fram.

– Biverkningar som diarré, trombocytopeni och neutropeni var generellt vanligare i panobinostat- än i placebo-gruppen, men de var som regel hanterbara med dosreduktion och symtomatisk behandling. Som helhet visar studien att tillägg av panobinostat till bortezomib och dexametason leder till signifikanta och kliniskt relevanta förbättringar för patienter med relapsed/refractory myelom, sammanfattar Jesus San-Miguel.

RUXOLITINIB TILL HU-RESISTENTA PV-PATIENTER

Hudroxyurea används ofta som första linjens behandling mot polycytemia vera, PV, men ungefär en fjärdedel av patienterna utvecklar med tiden resistens eller intolerans mot detta cytostatikum. I den öppna fas 3-multicenterstudien RESPONSE jämfördes effekterna av JAK-hämmaren ruxolitinib med BAT, best available therapy, som behandling till 222 PV-patienter som var resistent eller intolerant mot hydroxyurea. Alla patienter hade mjältförstoring

Jesus San-Miguel, Universidad de Navarra i Pamplona, redogör för studien PANORAMA-1, som bland annat visar att tillägg av panobinostat till bortezomib och dexametason förlänger den progressionsfria överlevnaden vid refraktärt myelom.

(över 450 cm³ mätt med MRI) och inadekvat hematokritkontroll.

Ruxolitinib 10 mg dagligen, med möjlighet till individuell dosökning upp till 25 mg/dag, gavs till 110 patienter. BAT, i detta fall bästa tillgängliga monoterapi som valdes av försöksledaren (exempelvis interferon, anagrelide eller pipobroman), gavs till 112 patienter. Efter 32 veckor utvärderades grupperna med avseende på de primära behandlingsmålen, som var minskad mjältstorlek med minst 35 procent och uppnådd/bibehållen hematokritkontroll (mindre än 45 eller 48 procent beroende på utgångsvärdet, och utan att någon flebotomi utfördes mellan behandlingsvecka 8 och 32, samt högst en flebotomi under vecka 1-7).

– Resultaten visar att 77 procent av de patienter som behandlades med ruxolitinib men endast 20 procent av BAT-patienterna uppnådde minst ett av behandlingsmålen, säger dr **Alessandro Vannucchi**, Department of Hematology, University of Florence, Italien. Bland de ruxolitinib-behandlade var det 21 procent som uppnådde båda målen (hematokritkontroll och minskad mjältstorlek med 35 procent), jämfört med endast en procent av BAT-patienterna.

Vid studiens start och efter 32 veckors behandling mättes även en rad PV-relaterade symtom enligt symtomskalan MPN-SAF (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form). Bland ruxolitinib-patienterna var det 49 procent som hade fått en total symtomreduktion med minst 50 procent, medan motsvarande siffra för BAT-gruppen var 5 procent. Efter vecka 32 var det hela 86 patienter i BAT-gruppen som korsades över till behandling med ruxolitinib.

– Som regel tolererades ruxolitinib-behandlingen väl, och efter en median-uppföljningstid på 83 veckor stod fortfarande 85 procent i ruxolitinib-gruppen kvar på läkemedlet. Sammanfattningsvis visar vår studie att ruxolitinib är en effektiv och säker behandling för PV-patienter som är resistent eller intole-



Alessandro Vannucchi, Universitetet i Florens, presenterar resultaten av studien RESPONSE, som visar goda effekter av ruxolitinib till patienter som är resistent eller intolerant mot hydroxyurea.

ranta mot hydroxyurea, avslutar Alessandro Vannucchi.

MILJÖFAKTORERS ROLL FÖR UPPKOMST AV LEUKEMI

Ett välbesökt EHA-symposium handlade om vilken betydelse som miljöfaktorer, framför allt radioaktiv strålning, har för uppkomsten av hematologiska sjukdomar. Dr **Yasushi Miyazaki**, chef för Department of Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Japan, sammanfattade de långsiktiga följderna av de atombomber som fälldes över Hiroshima och Nagasaki i augusti 1945. Sedan år 1950 har man följt en kohort av 100 000 överlevande män och kvinnor i alla åldrar.

– Resultaten visar att den radioaktiva strålningen har orsakat en klar och dosberoende riskökning för såväl ALL, KML som AML, säger Yasushi Miyazaki. Även om den ökade leukemirisk generellt minskar med ökad ålder och tid sedan expositionen så var risken fortfarande förhöjd år 2001, alltså efter 55 års uppföljningstid. Det gäller speciellt risken för AML.

Slutsatsen är att stråldoserna hade stor effekt på incidensen av leukemi bland de överlevande men att riskökningen skilde sig mellan olika former av leukemi. Under de första årtiondena efter bombningarna var risken störst att insjukna i ALL eller KML, medan den kraftigt ökade risken för AML efter hög exposition kvarstod i många decennier. Enligt en studie som publicerades för några år sedan (J Clin Oncol 29:428-434, 2011) finns även en signifikant linjär dosberoende riskökning för myelodysplastiskt syndrom, MDS, hela 40-60 år efter expositionen.

Hur kommer då kärnkraftsolyckan i Fukushima i mars år 2011 att påverka den framtida leukemirisk för den exponerade befolkningen? Enligt Yasushi Miyazaki behöver man lyckligtvis inte förvänta sig någon märkbart ökad risk efter denna katastrof. Han citerade slutsatserna i en rapport från UNSCEAR



Enligt Yasushi Miyazaki, Nagasaki University, har den ökade leukemirisk för de som överlevde atombombningarna i Hiroshima och Nagasaki år 1945 kvarstått i många decennier. Däremot anser han inte att man behöver förvänta sig någon ökad leukemifrekvens till följd av kärnkraftskatastrofen i Fukushima i mars 2011.

(United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) i Maj 2014 ("Sources, effects and risks of ionizing radiation; Levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the 2011 great east-Japan earthquake and tsunami"):

"Doserna till den stora allmänheten, både de som man utsattes för under det första året och de beräknade för hela livstiden, är generellt låga eller mycket låga. --- Ingen märkbar ökad incidens av strålningsrelaterade hälsoeffekter förväntas bland exponerade individer i allmänheten eller deras ättlingar."

Möjligen är ovanstående slutsats något kontroversiell. EU-organisationen European Environment Agency, EEA, har som huvuduppgifter att tillhand-



Intensivt och engagerande. Många av EHA-besökarna passade på att diskutera nya rön med kollegor från andra delar av världen.

Pamorelin (triptorelin)

Vid behandling av avancerad prostatacancer



1 månad
3 månader
6 månader

3,75mg
11,25mg
22,5mg

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonadotropinfrisättande hormonanalog. **ATC-kod:** L02AE04. **Indikation:** Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox och symptomlindring vid endometrios. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer. **Dosering:** Rekommenderade doser: För 3,75 mg triptorelin; 1 injektionsflaska en gång i månaden. För 11,25 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var tolfte vecka. För 22,5 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion **Status:** Receptbelagt. **Förpackningsstorlek:** Injektionsflaska: 3,75, 11,25 och 22,5mg. **Förmån:** Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. Texten är baserad på produktresumé för Pamorelin 3,75, 11,25 och 22,5 mg daterade 2011-08-17, 2011-10-21 respektive 2011-10-04. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se

05030/p/201202

Enligt Dorota Jarosinska, European Environment Agency, visar erfarenheterna från Fukushima bland annat att de antaganden som gjordes i förväg var överoptimistiska och att det är mycket svårt att utforma säkerhets-kriterier för "osannolika" händelser som kan orsaka enorma skador och hälsoeffekter.

hålla pålitlig och oberoende information om miljöfrågor och att arbeta preventivt. **Dorota Jarosinska**, forskare vid EEA:s avdelning Environment and Health, refererade en utredning om vilka lärdomar man kan dra av Fukushima-katastrofen ("The Fukushima Investigation Committee, EEA 2013").

– Hur kan vi förbereda oss för stora olyckor som vi har svårt att föreställa oss? Erfarenheterna från Fukushima visar bland annat att de antaganden som gjordes i förväg var överoptimistiska, säger Dorota Jarosinska. "Osannolika" händelser som potentiellt kan orsaka enorma skador kräver särskilt omsorgsfulla överväganden när man utformar säkerhets-kriterier. Det är mycket svårt att beräkna sannolikheten för att sällsynta men ändå möjliga händelser ska inträffa, och traditionella metoder kan vara otillräckliga för att göra sådana bedömningar.

Dorota Jarosinska nämnde att det under de senaste fyrtio åren har inträffat en rad så kallade "Black Swans", katastrofer som kommit som totala överraskningar och där man först långt senare med "efterklokhet" kunnat analysera händelseförloppet och kartlägga konsekvenserna. Några exempel är kärnkraftsolyckorna i Harrisburg och Chernobyl samt ett flertal oljekatastrofer, där det främst varit slumpmässiga faktorer (till exempel vindriktning) som har avgjort hur svåra följderna blivit. Det är, enligt Dorota Jarosinska, en svår utmaning att arbeta förebyggande för att minska risken för extremt sällsynta händelser som på kort och lång sikt kan få stora hälsokonsekvenser för många människor.



TEXT OCH FOTO: ANDERS NYSTRAND
LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT



Flexibilitet för patienten

Effentora är en transmukosal opioidformulering som kan administreras både **BUCKALT** och **SUBLINGUALT**.

Effentora är indicerad för genombrottssmärta hos vuxna cancerpatienter som redan står på underhållsbehandling med långverkande opioider.

BUCKALT



SUBLINGUALT



Effentora (fentanyl), Rx, F,  Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. N02AB03. Effentora används för behandling av genombrottssmärta hos vuxna cancerpatienter som redan behandlas med opioider som underhållsbehandling vid långvarig cancersmärta. Buccaltablett 100, 200, 400, 600 och 800 mikrogram. Effentora tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, www.teva.se. För ytterligare information samt pris se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 2013-02.

Immuno Oncology Seminar

Terapiinriktad utbildning

Kurs i tumörimmunologi, 9-10 oktober 2014
Radisson Blu Waterfront, Nils Ericsons Plan 4 Stockholm

Välkommen att delta i utbildning inom tumörimmunologi!

Torsdag 9 oktober

- 09:30-10:00 Registrering och kaffe
- 10:00-10:15 Välkommen & information, Rolf Kiessling & Andreas Lundqvist Karolinska Institutet, Ulrika Brunell-Abrahamsson, Bristol-Myers Squibb, seminarieledare.
- 10:15-12:00 Immunologi - introduktion, Klas Kärre, Karolinska Institutet och ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd.
- 12:00-13:00 LUNCH
- 13:00-14:00 forts Immunologi – introduktion
- 14:00-14:15 Bensträckare
- 14:15-15:15 Tumörimmunologi - introduktion, Rolf Kiessling
- 15:15-15:45 KAFFE
- 15:45-16:45 Cancervacciner, Andreas Lundqvist
- 16:45-17:00 Bensträckare

Fredag 10 oktober

- 09:00-10:00 Adoptiv cellterapi, Per Marits, Karolinska Institutet
- 10:00-10:15 KAFFE
- 10:15-12:00 Klinisk immunterapi, Johan Hansson, Karolinska Sjukhuset
- 12:00-13:00 LUNCH
- 13:00-14.30 Gruppdiskussioner & examination, Andreas Lundqvist, Rolf Kiessling och Johan Hansson

Avgift

Seminarieavgiften är 500 kr. Avgift för resa, kost och logi är 2200 kr varav 50 % av kostnaden betalas av Bristol-Myers Squibb. Resor bokas av Bristol-Myers Squibb.

Sista anmälningssdag 2014-09-26

Frågor och anmälningförfarande

Frågor besvaras av Ulrika Brunell- Abrahamsson 08-585 07 318, ulrika.brunellabrahamsson@bms.com
Anmälan sker genom att skicka epost till ovanstående adress.

Kursintyg

Ja, deltagarbevis delas ut vid seminariets slut.

Utbildningen sker i samarbete mellan Karolinska Institutet och Bristol-Myers Squibb.



**Karolinska
Institutet**



Bristol-Myers Squibb

Program for the Advancement of Therapy in Hepatocellular Carcinoma

Nordic Light hotel, Stockholm 2-3 oktober 2014

Välkommen

till utbildning inom levercellscancer

Bayer HealthCare, Gastrocentrum och Röntgenkliniken på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, har glädjen att inbjuda läkare med intresse för levercellscancer (HCC) att delta i en utbildning inom detta område.

Kursledning: Per Stål och Antti Oksanen (överläkare, Hepatologiska enheten, Gastrocentrum), Bengt Isaksson (överläkare, ÖAK-sektionen, Gastrocentrum), Elisabet Axelsson (överläkare, Röntgenkliniken), Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Inbjudna föreläsare: Gordana Grujic (kontaktsjuksköterska, Hepatologiska enheten, Gastrocentrum, Karolinska Universitetssjukhuset), Magnus Rizell (överläkare, Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset)

Preliminär agenda

TORS DAG 2 OKTOBER

- 10.00-10.10** **Välkomna**
(Per Stål)
- 10.10-10.30** **Översikt: HCC – principer för diagnostik och behandling**
(Antti Oksanen)
- 10.30-12.00** **Falldiskussioner**
(Per Stål och Antti Oksanen)
Vi diskuterar epidemiologi, cirrosdiagnostik och principerna för HCC-surveillance
- 12.00-13.00** **Lunch**
- 13.00-14.30** **Falldiskussioner**
(Elisabet Axelsson och Bengt Isaksson)
Vi diskuterar diagnostiska principer, radiologiska metoder och patologisk diagnostik
- 14.30-15.00** **Kaffe**
- 15.00-15.30** **Take-home message från fallen**
(Per Stål)
Genomgång av BCLC-algoritmen och grundprinciper för behandling (tumörstorlek, performance status och leverfunktion)
- 15.30-17.00** **Grupparbete**
(Bengt Isaksson)
Deltagarna delar in sig i 6 olika grupper som får 2 patientfall per grupp
- Diskuterar diagnostik och förslag till behandling gruppvis
- Förbereder dragning av sina två fall till MDT-konferens nästa dag
- 19.00** **Middag**

FREDAG 3 OKTOBER

- 08.30-09.30** **Översikt: HCC – behandling med utgångspunkt från BCLC**
- Transplantation (Antti Oksanen)
- Resektion och lokal ablation (Bengt Isaksson)
- TACE (Elisabet Axelsson)
- Sorafenib (Per Stål och Gordana Grujic)
- Best supportive care (Gordana Grujic)
- 09.30-12.30** **Gemensam fingerad MDT-konferens med 8-12 fall**
Cirka 12 min per fall (Ordförande: Bengt Isaksson. Radiolog: Elisabet Axelsson)
- 12.30-13.30** **Lunch**
- 13.30-14.00** **Nationellt leverregister och nationellt vårdprogram HCC**
(Magnus Rizell)
- Hur fungerar SweLiv och vad kan vi få ut av det?
- Presentation av Nationellt VP HCC
- 14.00-15.00** **Gästföreläsning (TBD)**
"Non-Surgical Treatments for HCC Today and Tomorrow – the European Perspective"
- 15.00** **Utvärdering och avslutning**

Produktinformation om Sorafenib kommer att förekomma.

Frågor och anmälningsförfarande

Skicka din anmälan senast den 20 juni och påskriften anmälningsblankett senast 22 augusti 2014.
Frågor om arrangemanget besvaras av Tove Kotzé, 08-580 224 07, tove.kotze@bayer.com.
Anmälan sker genom att skicka epost till ovanstående adress.



Bayer HealthCare

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00. www.bayer.se



Postgraduatekurs Bröstcancer

Svensk Förening för Bröstkirurgi i samarbete med AstraZeneca Onkologi har glädjen att bjuda in läkare till Postgraduate-utbildning i bröstcancer. Kursen kommer att hållas på Lejonalds Slott, Bro utanför Stockholm, 8–10 oktober 2014.

Ansvarig för kursen är Professor Per-Ebbe Jönsson, Enheten för bröstsjukdomar, Kirurg kliniken, Helsingborgs Lasarett.

Målsättningen med kursen, som är den enda i sitt slag, är att kunna erbjuda läkare en stimulerande och givande utbildning – heltäckande inom området bröstcancer – från epidemiologi, riskfaktorer, biologiska markörer till det senaste inom kirurgi, radiologi och medicinsk behandling samt att deltagarna ska kunna omsätta sina kunskaper under en workshop – bröstkonferens. Intresset för kursen har varit stort genom åren och antalet platser till kursen är begränsat. Sista dag för ansökan är 22 augusti 2014 och antagning till kursen meddelas inom en vecka efter ansöknings-tidens slut.

För anmälan till kursen kontakta Astrid Torstensson via e-post astrid.torstensson@astrazeneca.com. Anmälningsformulär finns hos ansvarig huvudman.

Tid	8 – 10 oktober 2014
Kostnad	Pris för hotellrum är 1.500 kr/natt exkl moms. Resa och logi (bokning samt kostnad) står deltagarna själva för. AstraZeneca står för kurskostnader och förtäring.
Plats	Lejonalds Slott, Bro, Stockholm
Kontaktperson	Astrid Torstensson AstraZeneca AB AstraZeneca Nordic-Baltic Terapiområde onkologi tel: 08-553 260 00 e-post: astrid.torstensson@astrazeneca.com



AstraZeneca AB
AstraZeneca Nordic-Baltic
151 85 Södertälje
www.cancer.nu

Postgraduatekurs Prostatacancer

Sedan slutet av 1980-talet har AstraZeneca arrangerat en postgraduate kurs om prostatacancer. Det har varit en mycket uppskattad kurs som av många betraktas självklar som ett led i fortbildningen för specialister inom urologi och onkologi. Vid årets utbildning är Amgen medarrangör.

Kursen kommer att hållas på Margretetorps Gästgifveri i Skåne den 13–15 oktober 2014.

Kursledare och moderatorer är docent Ola Bratt, urolog, Helsingborg, samt överläkare Anna Laurell, onkolog, Uppsala.

Målsättningen är att täcka in hela fältet om handläggning av män med misstänkt eller bekräftad prostatacancer. Lärare för kursen är Jan-Erik Damber, professor i urologi i Göteborg, Sten Nilsson, professor i uro-onkologi vid Karolinska Institutet, Lars Egevad, professor i patologi vid Karolinska Institutet, kurator Elisabet Skeppner, Urologi Örebro.

Sista svarsdatum är 2 september 2014 och antagning till kursen meddelas inom en vecka efter ansökningstidens slut.

För anmälan till kursen kontakta Astrid Torstensson via e-post astrid.torstensson@astrazeneca.com. Anmälningsformulär finns hos ansvarig huvudman.

Tid	13–15 oktober 2014
Kostnad	Pris för hotellrum är 980 kr/natt inkl moms. Resa och logi (bokning samt kostnad) står deltagarna själva för. AstraZeneca/Amgen står för kurskostnader och förtäring.
Plats	Margretetorps Gästgivaregård i Skåne
Kontaktperson	Astrid Torstensson AstraZeneca AB AstraZeneca Nordic-Baltic Terapiområde onkologi tel: 08-553 260 00 e-post: astrid.torstensson@astrazeneca.com



AstraZeneca AB
AstraZeneca Nordic-Baltic
151 85 Södertälje
www.cancer.nu



AMGEN AB
Amgen Sverige
Gustav III:s Boulevard 54
169 27 Solna
www.amgen.se

"EN NYTÄNKANDE
UTBILDNING MED
BRA MÖJLIGHET
TILL INTERAKTION"

kursdeltagare i Göteborg

hem[®]2014

Hematology Education by Mundipharma

— utbildningen för dig som är specialiserad inom hematologi eller onkologi.

NYHET! Nu kan du boka HEM-utbildningen lokalt för dig och dina kollegor.

HEM-utbildningen är skapad i samarbete med några av landets främsta medicinska experter; **HERMAN NILSSON EHLE** (Docent, överläkare och universitetslektor Su/S), **ULF-HENRIK MELLQVIST** (Docent, överläkare Su/S), **PETER DAHM** (Överläkare, MD, PhD, Specialist inom Anestesi & Intensivvård, Specialist inom smärtlindring Su/S) och **CHRISTINA GOLDKUHL** (Specialistläkare, Onkolog- och Hematologikliniken Su/S).

Målet är att ta ett helhetsgrepp kring patienten med lymfoproliferativ sjukdom inklusive lymfom, myelom, strålbehandling och smärta.

HEM är en unik, pedagogisk och interaktiv utbildning, som startar med ett förarbete inför utbildningsdagen och avslutas med en systematisk uppföljning efteråt. Genom att addera interaktiv touch- och 3D-teknik får vi en mycket engagerande och dynamisk utbildning.

BOKA HEM LOKALT, ANPASSA DIN UTBILDNING
Vi anpassar utbildningen efter lokala önskemål och förutsättningar.
Ring 031-773 75 30 så diskuterar vi bästa upplägg för din organisation. För mer information besök:

hem2014.se

Ange lösenord: hem2014

TERAPIINRIKTAD UTBILDNING 14-RIB-14-BR

Mundipharma AB • Mölnadalavägen 30B • 412 63 Göteborg • Tel 031-773 75 30 • www.mundipharma.se
Lipus har granskat och godkänt denna kurs. Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se (Lipus-nr: 20130149)



TERAPIINRIKTAD UTBILDNING:

Tumörassocierad skelettsjukdom

Skelettkomplikationer vid maligna sjukdomar är ett underskattat problem som uppmärksammas alltmer inom sjukvården. För dig som läkare, anordnas nu för 2:a året i rad en terapiinriktad utbildning* inom detta område.

Kursansvarig: Professor Östen Ljunggren, Uppsala

Tid och datum: torsdagen den 6:e till fredagen den 7:e november 2014

Plats: Sigtunastiftelsen Hotell & Konferens i Sigtuna

Kursinnehåll:

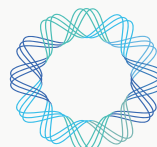
1. Benfysiologi
2. Osteoporos vid behandling av bröst- och prostatacancer
3. Skelettkomplikationer till följd av skelettmetastaser och myelom
4. Medicinsk och kirurgisk behandling
5. Strålbehandling och radiofarmaka vid skelettmetastaser
6. Patientfallsdiskussioner

Denna utbildning anordnas i samarbete med Amgen AB*. För frågor eller anmälan, maila till Caroline Eld på: caroline.eld@amgen.com



Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se
(Lipus-nr: 20140123).

*Arrangemanget sker i enlighet med avtalet mellan Läkemedelsindustriföreningen och landstingsförbundet. Enligt avtalet mellan Läkemedelsindustriföreningen och Landstingsförbundet ska deltagande i denna sammankomst godkännas av sjukvårdshuvudman.



**BIOTECHNOLOGY
BY AMGEN®**

www.amgen.se

Forsknings stipendium 2015

Roche AB utlyser i samarbete med Svenska Sällskapet för Gynekologisk onkologi ett årligt stipendium på 100 000 kronor. Stipendiet syftar till att stödja klinisk forskning inom Gynekologiska tumörsjukdomar.

Vetenskaplig rapport skall vara kommittén tillhanda senast 18 månader efter rekvisition av stipendium. Efter genomfört projekt är det önskvärt att detta presenteras av stipendiat i samband med årlig sammankomst i SSGO regi.

Vem kan söka?

Stipendiet är öppet att söka för forskningsinriktade läkare, gärna tidigt i sin forskningskarriär, som önskar genomföra forskningsprojekt med tydlig klinisk profil. Det ekonomiska stödet skall inte användas för resestipendier.

Ansökningshandlingar

Ansökningshandlingar finns på www.onkologi.org

En komplett ansökan innehållandes Sammanfattning, Bakgrund, Målsättning, Metoder, Arbetsplan, Preliminära resultat och Betydelse samt curriculum vitae och resursintyg från verksamhetschef skall insändas med e-post senast den 1:a oktober 2014.

Ansökningshandlingar sänds till:

Svenska Sällskapet för Gynekologisk onkologi ordförande Maria Bjurberg maria.bjurberg@skane.se

Tillkännagivande

Ett formellt tillkännagivande där stipendiaten förväntas medverka, sker i samband med SSGO årsmöte som äger rum i januari månad varje år.

Stipendiekommittén består av:

Maria Bjurberg Ordf SSGO, Överläkare, PhD
Skånes Universitetssjukhus, Lund

Bengt Tholander, Överläkare, PhD
Akademiska Universitetssjukhuset, Uppsala.

Elisabeth Åvall Lundqvist, Professor,
Karolinska Institutet, Stockholm

Päivi Kannisto, Överläkare, Docent
Skånes Universitetssjukhus, Lund

Mathias Svahn, PhD
Country Medical Manager, Roche AB

Mats Gudmundsson, Överläkare,
Country Medical Leader, Roche AB

Har du frågor kring stipendiet är du välkommen att kontakta:

Maria Bjurberg Ordf SSGO
maria.bjurberg@skane.se
eller Mathias Svahn
mathias.svahn@roche.com



Roche AB Box 47327 100 74 Stockholm www.roche.se



Har du mCRC* patienter som progredierat efter 1L FOLFOX?

Har du mCRC patienter som skall få 2L FOLFIRI?

Lägg då till ZALTRAP® (aflibercept) som på denna patientgrupp visat;

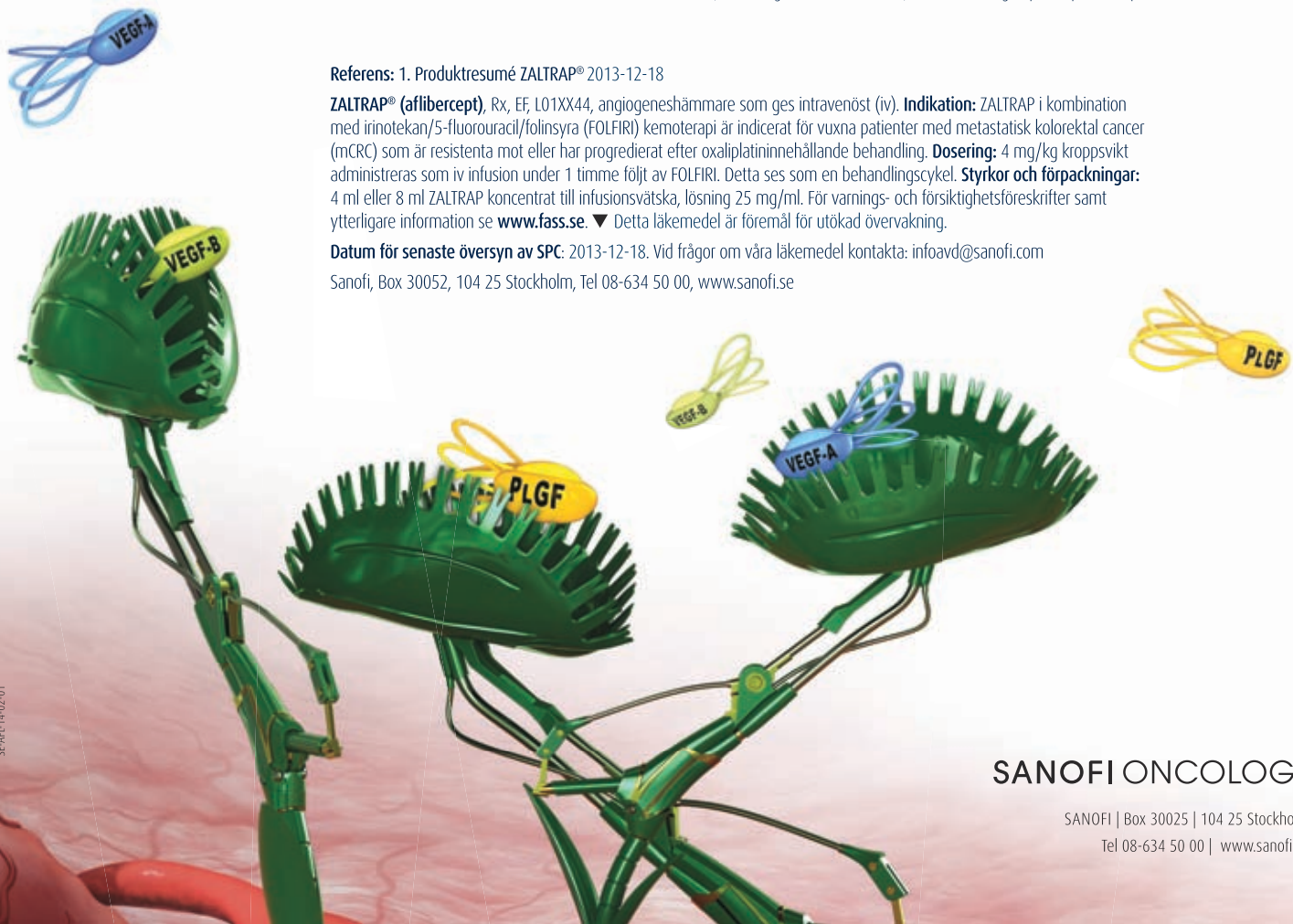
- ◆ Median OS*; 13,5 månader (vs. 12,1 månader med enbart FOLFIRI)¹
- ◆ Median PFS*; 6,9 månader (vs. 4,7 månader med enbart FOLFIRI)¹
- ◆ ORR*; 19,8 % (vs. 11,1 % med enbart FOLFIRI)¹

* mCRC = Metastaserande kolorektalcancer, OS = Total överlevnad, PFS = Progressionsfri överlevnad, ORR = Fullständig respons + partiell respons

Referens: 1. Produktresumé ZALTRAP® 2013-12-18

ZALTRAP® (aflibercept), Rx, EF, L01XX44, angiogeneshämmare som ges intravenöst (iv). **Indikation:** ZALTRAP i kombination med irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra (FOLFIRI) kemoterapi är indicerat för vuxna patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC) som är resistent mot eller har progredierat efter oxaliplatinnehållande behandling. **Dosering:** 4 mg/kg kroppsvikt administreras som iv infusion under 1 timme följt av FOLFIRI. Detta ses som en behandlingscykel. **Styrkor och förpackningar:** 4 ml eller 8 ml ZALTRAP koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se www.fass.se. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Datum för senaste översyn av SPC: 2013-12-18. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com
Sanofi, Box 30052, 104 25 Stockholm, Tel 08-634 50 00, www.sanofi.se



Ett genombrott för kvinnor med avancerad bröstcancer



Fördubblad PFS till mellan 8 och 11 månader¹

Det blev utfallet i studien BOLERO-2, där Afinitor i kombination med exemestan jämfördes med just exemestan och placebo.^{1,2} Behandlingen visade också signifikanta utfall i studiens alla fördefinierade subgrupper, vilket gör resultaten till något av det största som har hänt inom behandlingsområdet ER+/HER2– bröstcancer på 15 år.

Afinitor är den första godkända mTOR-hämmaren inom området – ett val i behandlingsarsenal, vid sidan av endokrin terapi och cytostatika. Afinitor har en väl dokumenterad säkerhetsprofil och möjliggör mer värdefull tid att dela med nära och kära, utan att livskvaliteten påverkas negativt av behandlingen.

AFINITOR[®]
(everolimus) tabletter

Afinitor är subventionerat och ingår i Läkemedelsförmånen

Afinitor: R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer.* Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Beredning:** tablett, 2,5, 5 och 10 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. För behandling av patienter med leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh), se dosrekommendation på www.fass.se. Afinitor skall ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktos-intolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iakttas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Afinitor kan påverka njurfunktionen. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé 2013-11-21.

Referens: 1. Piccart M et al. ASCO 2012, Abstract 559 (poster). 2. Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 520-529.